

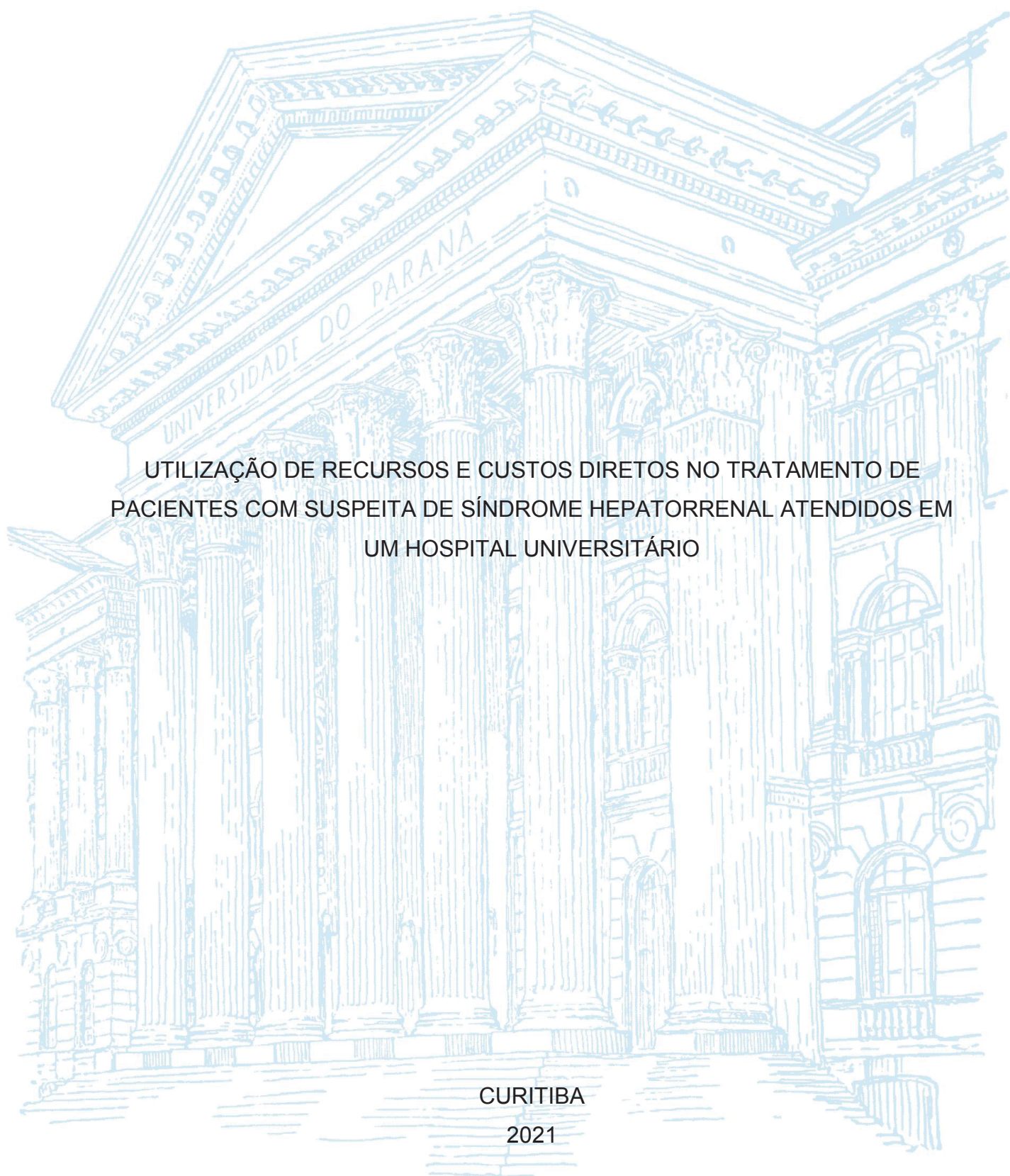
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FRANCIELE ROBES

UTILIZAÇÃO DE RECURSOS E CUSTOS DIRETOS NO TRATAMENTO DE  
PACIENTES COM SUSPEITA DE SÍNDROME HEPATORRENAL ATENDIDOS EM  
UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

CURITIBA

2021



FRANCIELE ROBES

UTILIZAÇÃO DE RECURSOS E CUSTOS DIRETOS NO TRATAMENTO DE  
PACIENTES COM SUSPEITA DE SÍNDROME HEPATORRENAL ATENDIDOS EM  
UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna e Ciências da Saúde, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Candido Kowalski

Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Dominique Muzzillo

Colaboradores: Dr. Rodrigo SfredoKruger

Dr. Hipólito Carraro Junior

CURITIBA

2021

R653 Robes, Franciele

Utilização de recursos e custos diretos no tratamento  
em pacientes com suspeita de síndrome hepatorenal  
atendidos em um hospital universitário [recurso eletrônico]/  
Franciele Robes. – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação  
Em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde.  
Universidade Federal do Paraná.  
Orientador: Prof. Dr. Sérgio Candido Kowalski  
Coorientadora: Profa. Dra. Dominique Muzzillo

1. Nefropatias. 2. Síndrome hepatorenal. 3. Unidades  
de terapia intensiva. 3. Avaliação em saúde. 4. Custos de  
cuidados de saúde. I. Kowalski, Sérgio Candido. II. Muzzillo,  
Dominique. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina  
Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal  
do Paraná. IV. Título.

NLM: WJ 300



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **FRANCIELE ROBES** intitulada: **"UTILIZAÇÃO DE RECURSOS E CUSTOS EM PACIENTES COM SUSPEITA DE SÍNDROME HEPATORRENAL ATENDIDOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO."**, sob orientação do Prof. Dr. SERGIO CANDIDO KOWALSKI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 05 de Março de 2021.

Assinatura Eletrônica

08/03/2021 19:00:11.0

SERGIO CANDIDO KOWALSKI

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

18/03/2021 08:43:27.0

MARCOS BOSI FERRAZ

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO)

Assinatura Eletrônica

05/03/2021 13:38:08.0

MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

### ERRATA

Onde se lê: "UTILIZAÇÃO DE RECURSOS E CUSTOS EM PACIENTES COM SUSPEITA DE SÍNDROME HEPATORRENAL ATENDIDOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO."  
Leia-se: "UTILIZAÇÃO DE RECURSOS E CUSTOS DIRETOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM SUSPEITA DE SÍNDROME HEPATORRENAL ATENDIDOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO."

  
EMÍLTON LIMA JUNIOR  
COORDENADOR DO PRO-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFPR

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - CURITIBA - Paraná - Brasil  
CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 80081

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>  
e insira o código 80081

Dedico a minha mãe, Rosilda Robes, pelo zelo com nossa família e pelo incentivo a educação de qualidade.

## **AGRADECIMENTOS**

A Pós-Graduação de Medicina Interna e Ciências da Saúde pela oportunidade.

Aos meus orientadores pelo tempo, estímulo e conhecimento transmitido.

Agradeço a Valéria Filomena de Oliveira e a toda equipe da Unidade de Contabilidade e Custo do CHC-UFPR pelo tempo dedicado a essa pesquisa.

A Suzete Adam de Oliveira dos Santos, por tantos relatórios enviados para me ajudar a calcular os custos dos exames laboratoriais.

Ao Serviço de Arquivo Médico que me ajudou na separação dos prontuários.

A minha irmã, Fernanda Robes, sempre disposta em me ajudar com a análise estatística.

A minha mãe, Rosilda Robes, pelo amor, apoio e dedicação de sempre.

Ao meu noivo, Guilherme Braga Hortelã, por tanto amor e paciência comigo.

E acima de tudo, a Deus, dono de todo conhecimento, por ter colocado tantas pessoas especiais em meu caminho, sem as quais não seria possível finalizar essa etapa.

Coisas que os olhos não viram,  
nem os ouvidos ouviram, nem o coração  
humano imaginou (Is 64:4), tais são os  
bens que Deus tem preparado para  
aqueles que o amam.

I Coríntios 2:9



## RESUMO

A síndrome hepatorenal (SHR) ocorre em pacientes com cirrose, ascite e insuficiência hepática e é potencialmente reversível. O custo do tratamento da SHR é alto em diversos países e o tratamento intensivo é a principal causa de custo hospitalar. O objetivo desse estudo foi descrever os custos médico-hospitalares envolvidos no tratamento da SHR em uma unidade de terapia intensiva (UTI) e em um centro de terapia semi-intensiva (CTSI) e descrever o impacto da SHR na sobrevida dos pacientes. Trata-se de um estudo observacional longitudinal retrospectivo realizado em pacientes com SHR internados na UTI e CTSI de um hospital público terciário entre 1º de janeiro de 2014 e 28 de fevereiro de 2018. O custo gerado por paciente resultou da soma dos custos com exames laboratoriais e de imagem, medicamentos, hemotransfusão e hemodiálise somados aos outros custos diretos e despesas gerais do internamento. Foram analisados 44 pacientes com o total de 49 episódios de suspeita de SHR, 73% do sexo masculino com idade média (DP) de 55 anos (11). Em 21 pacientes (42,8%) a SHR foi presumida porque nem todos os critérios diagnósticos do *Ascites International Club* foram preenchidos. A cirrose alcoólica foi a principal etiologia (43%); 59% dos pacientes eram Child C na admissão com média (DP) do escore “modelo para doença hepática em estágio terminal” (MELD) de 24,6 (8). Sessenta e nove por cento dos pacientes incluídos morreram, 32% por falência múltipla de órgãos, 29% por choque séptico e 27% de choque hipovolêmico. A mediana (IIQ) dos custos diretos médico-hospitalares com o tratamento foi de R\$31.609,19 (18.624,68 – 50.880,59). A mediana (IIQ) do tempo de internação nas unidades críticas foi de 11 dias (7 - 19). Pacientes com diagnóstico presumido não tiveram maiores custos no internamento ( $p=0.249$ ). Pacientes com SHR representam um custo significativo para o sistema público de saúde e novas estratégias para alocação de recursos em áreas de tratamento e acompanhamento de pacientes com cirrose são necessárias para melhorar o prognóstico desses pacientes.

**Palavras-chave:** Síndrome Hepatorrenal. Tratamento intensivo. Custos. Uso de recursos. Avaliação econômica em saúde.



## ABSTRACT

Hepatorenal syndrome (HRS) occurs in patients with cirrhosis, ascites and liver failure and is a potentially reversible. The cost of HRS treatment is high around the world and the intensive care is the main cause of hospital costs. The aim of this study was to describe the direct medical costs incurred in the treatment of in HRS in intensive care unit (ICU) and in an intermediate therapy center (IMCU), and to describe the impact of HRS on patient survival. This is a longitudinal observational retrospective study conducted with patients with HRS admitted to the ICU and IMCU of a public tertiary hospital between January 1st, 2014 and February 28th, 2018. The cost generated by each patient was the sum of the cost of laboratory and imaging tests, medications, blood transfusion, and hemodialysis added to other direct costs and overheads. Forty-four patients with a total of 49 episodes of suspected HRS were analyzed, 73% male, with a mean age (SD) of 55 years (11). In 21 patients (42.8%) HRS was presumed because not all of the Ascites International Club's criteria were met. Alcoholic cirrhosis was the main etiology (43%); 59% of the patients were Child C at admission with a mean (SD) of the "model for end-stage liver disease score" (MELD) of 24.6 (8). Sixty-nine percent of the included patients died, 32% from multiple organ failure, 29% of septic shock and 27% of hypovolemic shock. The median (IQR) of the total treatment cost was R\$31.609,19 (18.624,68 – 50.880,59). The median (IQR) length of stay in the intensive care was 11 days (7 - 19). Patients with a presumed diagnosis did not have higher costs for hospitalization ( $p = 0.249$ ). Patients with SHR represent a significant cost to the public health system and new strategies for allocating resources in areas of treatment and monitoring of patients with cirrhosis are necessary to improve the prognosis of these patients.

**Keywords:** Hepatorenal Syndrome. Intensive care. Cost. Use of resources. Health economic evaluation.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME HEPATORRENAL .....	22
FIGURA 2 - PROCEDIMENTO DE DERIVAÇÃO INTRA-HEPÁTICA PORTOSSISTÊMICA TRANSJUGULAR .....	32
FIGURA 3 - MECANISMO DE REDUÇÃO DE TOXINAS PELO MARS .....	34

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SHR .....	29
QUADRO 2 - INDICAÇÕES PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO .....	37

## **LISTA DE GRÁFICOS**

GRÁFICO 1 - CURVA DE SOBREVIVENCIA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO .....	35
--	----

## LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APACHE	- <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
ALT	- Alanina aminotransferase
AST	- Aspartato aminotransferase
BD	- Bilirrubina Direta
BT	- Bilirrubina Total
CHC-UFPR	- Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
CLIF-SOFA	- <i>Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment</i>
CTSI	- Centro de Terapia Semi-Intensiva
EASL	- Associação Européia para Estudos do Fígado
f/a	- Frasco-ampola
FUNPAR	- Fundação da Universidade Federal do Paraná
GGT	- Gamaglutamil transferase
HBV	- Vírus da hepatite B
HCV	- Vírus da hepatite C
HDA	- Hemorragia Digestiva Alta
HDF	- Hemodiafiltração
HDI	- Hemodiálise convencional intermitente
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
Int\$	- <i>International dollars</i>
IOT	- Intubação Orotraqueal
IRA	- Insuficiência Renal Aguda
MARS	- <i>Molecular Adsorbent Recirculating System</i>
MEC	- Ministério da Educação
MELD	- <i>Model for End-stage Liver Disease</i>
NO	- Óxido nítrico
PBE	- Peritonite Bacteriana Espontânea
PCR	- Proteína C Reativa
RNI	- Razão normalizada internacional do tempo de protombina
R\$	- Real
SHR	- Síndrome Hepatorrenal
SIH	- Sistema de Informação Hospitalar

SLED	- Hemodiálise de baixa eficiência
SNS	- Sistema Nervoso Simpático
SOFA	- <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SRAA	- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
US\$	- Dólar
SUS	- Sistema Único de Saúde
TP	- Tempo de Protrombina
TIPS	- Derivação Intra-Hepática Portossistêmica Transjugular
TH	- Transplante Hepático
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
1.1	JUSTIFICATIVA.....	17
1.2	OBJETIVOS.....	17
1.2.1	Objetivo Geral.....	18
1.2.2	Objetivos Específicos .....	18
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
2.1	CIRROSE COMPENSADA E DESCOMPENSADA.....	19
2.2	HISTÓRICO DA SÍNDROME HEPATORENAL .....	20
2.3	FISIOPATOLOGIA.....	20
2.4	COMPLICAÇÕES DA CIRROSE.....	23
2.4.1	Ascite .....	23
2.4.2	Peritonite bacteriana espontânea .....	23
2.4.3	Encefalopatia hepática .....	24
2.4.4	Hemorragia digestiva alta .....	25
2.5	ESCORES PREDITORES .....	26
2.6	CLASSIFICAÇÃO .....	27
2.7	DIAGNÓSTICO.....	28
2.8	TRATAMENTO .....	29
2.8.1	Vasoconstritores .....	30
2.8.2	Albumina.....	30
2.8.3	Derivação intra-hepática portossistêmica transjugular .....	31
2.8.4	Terapia de substituição renal.....	33
2.8.5	Transplante Hepático.....	34
2.8.6	Transplante hepático no Brasil .....	35
2.8.6.1	Indicações do transplante hepático .....	36
2.9	ECONOMIA DA SAÚDE .....	38
2.9.1	Tipos de estudos em economia da saúde .....	39
2.9.2	Classificação dos custos.....	41
2.9.3	Métodos de custeio.....	42
2.9.4	Custos envolvidos na SHR .....	44
2.9.5	Custos do internamento em unidade de terapia intensiva .....	44
2.9.6	Custo da terapia de substituição renal.....	45



2.9.7	Custos da transfusão de hemocomponentes.....	45
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>48</b>
3.1	SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	48
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	48
3.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	48
3.4	COLETA DE DADOS.....	49
3.5	ANÁLISE DE CUSTOS.....	50
3.5.1	Cálculo das diárias e custo por paciente .....	50
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	51
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>52</b>
4.1	Características clínicas.....	52
4.2	Escores de risco .....	54
4.3	Desfechos.....	55
4.4	SHR presumida .....	55
4.5	Recursos e custos .....	56
4.5.1	Medicamentos .....	57
4.5.2	Exames.....	58
4.5.3	Hemodiálise.....	58
4.5.4	Hemotransfusão .....	59
4.5.5	Albumina.....	59
4.5.6	Componentes da diária em UTI/CTSI.....	59
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>68</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>69</b>
	<b>APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>82</b>
	<b>APÊNDICE B - RESULTADOS DOS EXAMES LABORATORIAIS DE</b> <b>ADMISSÃO E ALTA/ÓBITO NAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA</b> <b>OU SEMI-INTENSIVA .....</b>	<b>87</b>
	<b>APÊNDICE C - DIÁRIAS 2016.....</b>	<b>88</b>
	<b>ANEXO – TERMO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA.....</b>	<b>91</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Hepatorrenal (SHR) é uma síndrome potencialmente reversível que ocorre em pacientes com cirrose, ascite e falência hepática, é caracterizada por distúrbios na função circulatória e disfunção renal (FERNANDEZ; ARROYO, 2011).

A SHR é marcada pelo comprometimento da função renal e pela vasodilatação intensa na circulação esplênica e periférica, secundária à baixa atividade do sistema vasoativo endógeno e à liberação local de vasodilatadores (ALBORNOS et al., 2001).

O transplante hepático (TH) é o tratamento de escolha para a SHR, levando a sobrevida de 60% em três anos (GONWA TA, MORRIS CA, GOLDSTEIN RM, HUSBERG BS, 1991). Outro procedimento que pode ser realizado é a derivação intra-hepática portossistêmica transjugular (TIPS), procedimento que melhora a sobrevida dos pacientes com ascite recorrente versus paracentese de grande volume (BUREAU et al., 2017).

Outras formas de tratamento incluem a correção da hipovolemia e uso de vasoconstritores associados à albumina, tratamento promissor na reversão da SHR tipo 1 e na melhora da função renal (ARROYO; FERNANDEZ; GINÈS, 2008). A diálise pode ser aplicada a pacientes candidatos ao TH ou que apresentam descompensação aguda (NADIM et al., 2012), assim como a *Molecular Adsorbent Recirculating System* (MARS) (FEALY; BOLDWIN; BOYLE, 1998).

TH e TIPS estão associados a menores taxas de mortalidade, no entanto, a falência renal pré-transplante é um fator preditor independente de mortalidade no pós-transplante (NAIR; VERMA; THULUVATH, 1996). A SHR é causa de falência renal em 13% dos pacientes com cirrose e foi associada a somente 15% de probabilidade de sobrevida em seis meses após internação (MARTÍN-LLAHÍ et al., 2011).

Pacientes portadores de cirrose hepática apresentam elevada letalidade, com pior prognóstico comparado aos demais pacientes admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) (ROCCO; SOARES, 2010). A reversão da SHR e o aumento da sobrevida estão relacionados à gravidade da falência hepática. Além disso, pacientes com doença hepática crônica e SHR permanecem mais tempo internados bem como têm maior custo de internação (APPENRODT et al., 2009; PANT et al., 2016).

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Em 2015 ocorreram 9,95 óbitos/100.000 habitantes por cirrose hepática no Brasil (MELO et al., 2017). De 2001 a 2010 a média de hospitalizações por cirrose hepática foi de 29.800 internações (NADER, 2012). Já em 2019, ocorreram 19.305 mortes por fibrose e cirrose hepática ou doença alcoólica do fígado no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Segundo estudo realizado em Santa Catarina, as etiologias mais comuns de cirrose são alcoolismo (35,3%), álcool associado ao vírus da hepatite C (HCV) (2,5%) e HCV isoladamente (13,7%). A SHR foi responsável por 3,9% das complicações durante a hospitalização e 1% dos óbitos, sendo a insuficiência renal um dos preditores de mortalidade intra-hospitalar (POFFO et al., 2009).

Nos Estados Unidos há em média 22.000 novos casos de SHR por ano, e entre 2005 a 2011, a taxa de mortalidade foi de 34.4%(DO; EZAZ, 2015). Pacientes com SHR tipo 1 têm média de internação de 34.6 dias e sobrevida de 8 a 10 semanas, enquanto na SHR tipo 2 a sobrevida é de cerca de 6 meses (JAMIL, 2017; NG et al., 2007).

Os custos médicos diretos com a SHR naquele país são de cerca de 3 a 3.8 milhões de dólares ao ano, chegando a 90 mil dólares por paciente. O TH aumenta quatro vezes o custo do internamento em pacientes com 18 a 64 anos. Comparativamente, o custo é maior para pacientes falecidos pela doença versus sobreviventes e aumenta também para readmissões não planejadas (JAMIL, 2017; RICE et al., 2017).

No momento, carecemos de mais dados epidemiológicos sobre a SHR no Brasil, bem como de dados regionais sobre o perfil dos pacientes e custos com o tratamento e internação. Dessa forma, o presente estudo é importante, pois a SHR tem grande impacto na sobrevida dos pacientes e também nos custos diretos envolvidos no atendimento, com significativa repercussão no sistema de saúde público.

## 1.2 OBJETIVOS

Descrever os recursos e custos envolvidos no tratamento da SHR, as características clínicas e desfechos observados na amostra estudada.

### 1.2.1 Objetivo Geral

- Descrever os recursos empregados no atendimento dos pacientes com suspeita de Síndrome Hepatorrenal no Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR);
- Descrever os custos diretos médico-hospitalares com o tratamento da SHR durante o internamento em unidades críticas no CHC-UFPR.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com suspeita de Síndrome Hepatorrenal no CHC-UFPR e dessa forma ampliar a literatura brasileira;
- Avaliar os custos diretos gerados com a infusão de albumina em pacientes com diagnóstico confirmado e não confirmado de SHR.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 CIRROSE COMPENSADA E DESCOMPENSADA

A cirrose é um processo difuso de lesão hepática considerada irreversível em seus estágios avançados. É caracterizada por um curso silencioso e assintomático até o aumento da pressão portal e o agravamento da função hepática (EASL, 2018).

A lesão hepática crônica causa inflamação e fibrose hepática, que pode levar à formação de septos e nódulos fibrosos, colapso das estruturas do fígado e distorção do parênquima hepático e arquitetura vascular. O resultado é a fibrose progressiva e diminuição da função hepática metabólica e de síntese, que dentre outras consequências, levam ao desenvolvimento de ascite e varizes esofágicas (SMITH; BAUMGARTNER; BOSITIS, 2019).

A cirrose descompensada é definida como uma deterioração aguda da função hepática em um paciente com cirrose e é caracterizada por icterícia, ascite, encefalopatia hepática, síndrome hepatorenal e sangramento por varizes. (MANSOUR; MCPHERSON, 2018). A transição da cirrose assintomática compensada para cirrose descompensada ocorre a uma taxa de cerca de 5% a 7% por ano. Uma vez ocorrida a descompensação, a cirrose se torna uma doença sistêmica, com disfunção de múltiplos órgãos/sistemas. Devido às complicações, a sobrevida média que era de 12 anos, no caso da cirrose compensada, cai para cerca de dois anos (EASL, 2018).

A vasodilatação, causada pela hipertensão portal e inflamação sistêmica induzida por translocação bacteriana intestinal, coloca em risco a volemia efetiva, o que provoca a ativação de vasoconstritores e mecanismos de retenção de água e sódio, tais como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema nervoso simpático (SNS) e secreção de arginina-vasopressina (EASL, 2018; FRANCOZ et al., 2019). Isso explica algumas das características principais da cirrose descompensada, como retenção renal de sódio e água, levando a formação de ascite e SHR (EASL, 2018).

## 2.2 HISTÓRICO DA SÍNDROME HEPATORENAL

Austin Flint, em 1863, foi o primeiro a notar a associação entre cirrose avançada com ascite e falência renal aguda oligúrica (FRERICHS, 1877). Em 1932, a SHR foi definida como uma insuficiência renal aguda (IRA) que ocorria no pós-operatório de cirurgia do trato biliar, mas somente em 1950 o conceito de SHR ganhou aceitação (SCHELLING; LINAS, 1990).

Em 1956, Hecker e Sherlock estudaram nove pacientes com doença hepática associada à falência renal que desenvolveram hiponatremia, concluindo que em seis deles essa condição foi precipitada por paracentese. Em oito pacientes houve hipotensão, sendo não responsiva a noradrenalina em alguns deles (SHERLOCK; HECKER, 1956). Em 1973, estudo de três casos mostrou que com cerca de duas semanas após o TH a função renal retornava ao normal, mostrando reversão das condições causadoras da SHR (IWATSUKI et al., 1973).

Em 1970 o SRAA foi associado com a redução da função renal e carga de sódio filtrada (IWATSUKI et al., 1973). Em 1987, Rimola e colaboradores demonstraram que a disfunção renal pré-operatória em TH era um preditor independente de mortalidade (RIMOLA et al., 1987). Em 1993, GINÉS e colaboradores mostraram que a probabilidade de desenvolvimento de SHR em pacientes com cirrose e ascite foi de 18% em um ano e de 39% em cinco anos. Hepatomegalia, atividade de renina plasmática, concentração de sódio sérico, estado nutricional deficiente, presença de varizes esofágicas, assim como o comprometimento hemodinâmico e renal foram associados com alto risco de desenvolvimento da SHR. Child-Pugh score e a etiologia da cirrose não foram associadas ao risco (GINÉS et al., 1993).

## 2.3 FISIOPATOLOGIA

A piora da função renal em pacientes com cirrose é causada por distúrbios do sistema circulatório decorrente da diminuição da resistência vascular sistêmica, primeiramente causada pela vasodilatação esplâncnica (GINÉS; SCHRIER, 2009) (FIGURA 1).

A hipertensão portal, característica do fígado cirrótico, leva a produção de vasodilatadores que causam a vasodilatação esplâncnica e a queda da pressão

arterial média, o que ativa o SNS, SRAA e vasopressina (GÌNES; SCHRIER, 2009; WADEI et al., 2006). A aldosterona leva a retenção de sódio e água pelos rins gerando ascite, assim como a vasopressina que exerce papel na retenção de água levando a hiponatremia (ARROYO; FERNANDEZ; GINÈS, 2008).

O leito vascular esplâncnico é refratário a ação desses vasoconstritores compensatórios que atuam efetivamente em outros leitos vasculares como do cérebro, levando a encefalopatia hepática, ou renal, causando a SHR (GÌNES; SCHRIER, 2009; LICATA et al., 2013). Em fases mais avançadas ocorre maior ativação dos vasoconstritores e diminuição da produção de vasodilatadores, o que colabora para o desenvolvimento da SHR (NG et al., 2007; RIMOLA et al., 1986).

Células estreladas e hepatócitos produzem vasodilatadores que afetam a circulação sistêmica e renal, incluindo o óxido nítrico (NO), TNF- $\alpha$ , endotelina, endotoxina, glucagon e prostaglandinas renais (ACEVEDO; CRAMP, 2017; WADEI et al., 2006). O NO, oriundo da hiper-regulação da enzima óxido nítrico síntase, destaca-se nesse cenário sendo responsável pela falta de resposta da circulação esplênica ao efeito dos vasoconstritores endógenos (ALBORNOZ et al., 2001; LEE; COLOMBATO; GROSZMA, 1992; MITCHELL et al., 1993). Pacientes com cirrose e ascite tem maiores níveis plasmáticos de NO que indivíduos com cirrose compensada. Os altos níveis de NO são correlacionados com alta atividade do SRAA e da vasopressina (MEDINA et al., 2004; WADEI et al., 2006).

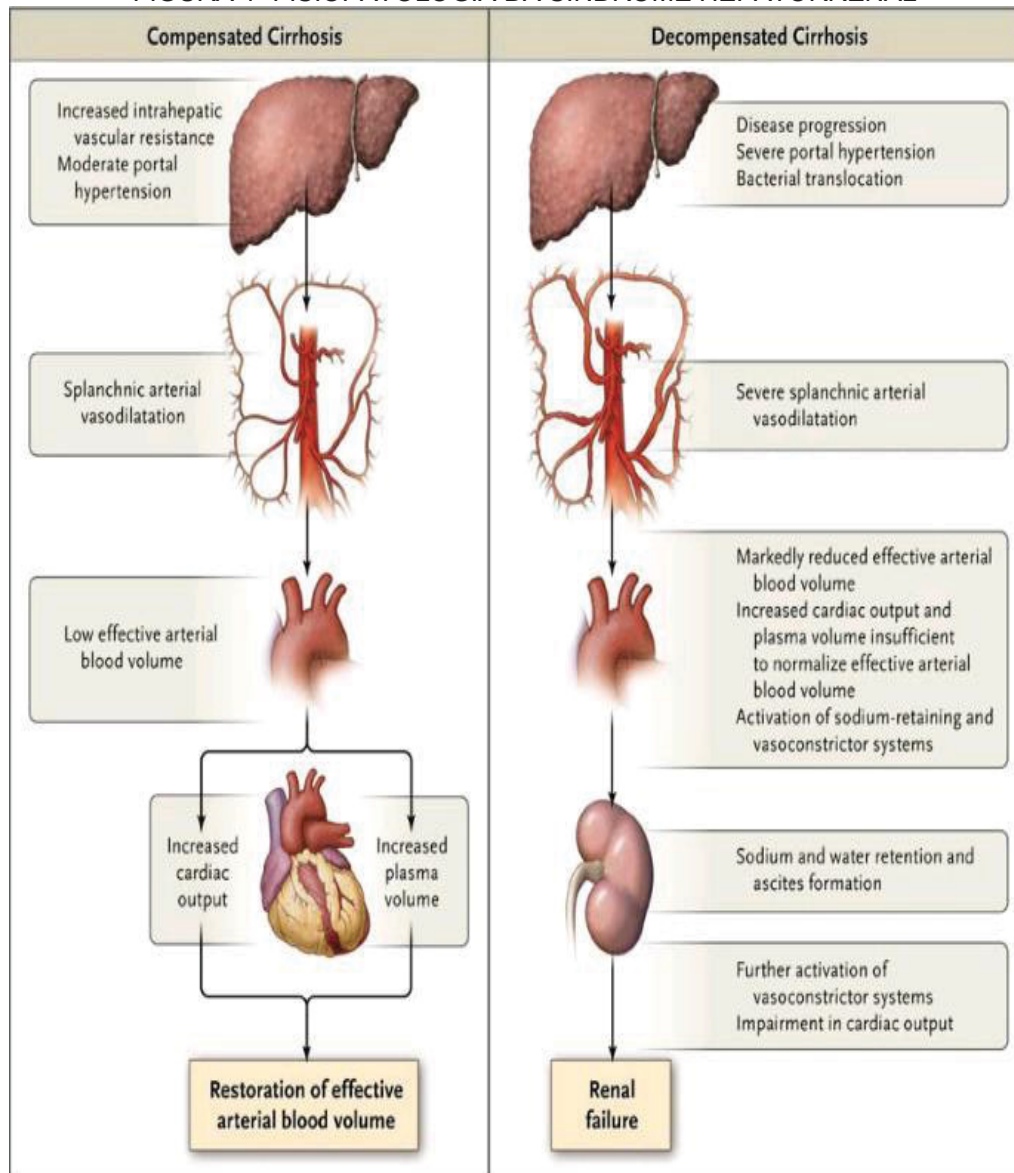
O aumento da frequência e do débito cardíaco é característico de doença hepática avançada onde há hiperatividade neuronal causando hipertrofia e fibrose, redução dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos e efeito inibitório de citocinas na função ventricular (MYERS; LEE, 2000; OLLA et al., 1997; SABA et al., 2005).

Alterações nas enzimas hepáticas podem indicar dano hepático ou alteração no fluxo biliar. As aminotransferases, altamente concentradas no fígado, são prontamente aumentadas no sangue após injúria hepática, especialmente a alanina aminotransferase (ALT) que é mais específica graças à menor concentração em outros órgãos. As bilirrubinas são produto do catabolismo da hemoglobina, e o fígado é responsável pela sua conjugação para excreção na bile, consequentemente, a menor captação hepática leva a hiperbilirrubinemia (GIANNINI; TESTA; SAVARINO, 2005). As bilirrubinas são divididas em fração direta e indireta, e a somatória de ambas resulta na bilirrubina total (BT).



A síntese de albumina e de fatores de coagulação também ocorre no fígado, assim, pacientes com cirrose tendem a ter redução sérica de albumina e aumento do tempo de protrombina (TP), o que aumenta o seu risco de sangramento (GIANNINI; TESTA; SAVARINO, 2005).

FIGURA 1- FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME HEPATORRENAL



FONTE: GINES; SCHRIER, 2009\*

\*Renal Failure in Cirrhosis. **The New England Journal of Medicine**, Barcelona, v.361, n. 13, p.1279-1290, set. 2009.

## 2.4 COMPLICAÇÕES DA CIRROSE

### 2.4.1 Ascite

Ascite é uma complicação comum na cirrose, causada principalmente pela retenção de sódio e água (ERBES; UDLEY; ENTILINI, 1996). A ascite é dividida em três classes, na classe 1 a ascite é pequena e detectada apenas por ultrassom, não há necessidade de tratamento. A classe dois é caracterizada por ascite moderada com distensão abdominal, o tratamento é feito com restrição de sódio e uso de diuréticos. A classe três é marcada por ascite extensa, com grande distensão abdominal, e o tratamento também inclui paracentese de grande volume associada à reposição de albumina (8g/L de ascite removida) (EASL, 2010).

Os diuréticos utilizados incluem antagonistas da aldosterona, como a espironolactona e diuréticos de alça, como a furosemida. No entanto, esses medicamentos levam a muitos efeitos adversos com alterações eletrolíticas, encefalopatia e insuficiência renal (EASL, 2010). Em pacientes com ascite refratária, onde há recorrência e não há prevenção efetiva com a terapia ofertada, o tratamento de escolha é a paracentese de grande volume associado à reposição de albumina. TIPS pode ser considerado em pacientes em que a paracentese é inefetiva (EASL, 2010; ERBES; UDLEY; ENTILINI, 1996).

A mortalidade de pacientes com ascite é de aproximadamente 40% em um ano e 50% em dois anos, o mau prognóstico é atribuído a fatores de risco como hiponatremia, hipotensão, aumento de creatinina e sódio urinário baixo (GUEVARA M, CÁRDENAS A, URIZ J, 2005; LLACH et al., 1988). Como a alocação na lista para o transplante hepático é baseada no escore *Model For End-stage Liver Disease* (MELD), pacientes com ascite podem não receber a prioridade necessária (EASL, 2010).

### 2.4.2 Peritonite bacteriana espontânea

Infecções estão presentes em 25 a 35% dos pacientes com cirrose. Peritonite bacteriana espontânea (PBE) e infecções urinárias são as infecções mais prevalentes, seguidas de pneumonia, pele e tecidos moles e bacteremia (JALAN et al., 2014). A PBE é definida como infecção no líquido ascítico, sem um foco

alternativo de infecção intra-abdominal, diagnosticada por contagem de neutrófilos no líquido ascítico maior que 250/mm<sup>3</sup> (EASL, 2010; FIORE et al., 2017).

A infecção bacteriana aumenta quatro vezes a probabilidade de morte em pacientes com cirrose. No caso da PBE a média de mortalidade pode atingir 43.7% dos pacientes, dessa maneira, o diagnóstico precoce é crucial no manejo e o tratamento com antibióticos pode resolver até 90% dos casos (ARVANITI et al., 2010; EASL, 2010; JALAN et al., 2014).

Pacientes com baixa proteína no líquido ascítico (10-15 g/l), insuficiência hepática (BT > 3,2 mg/dl) e baixa contagem de plaquetas (<98.000 mm<sup>3</sup>) têm alto risco de desenvolver o primeiro episódio de PBE. Em tais casos, é indicada profilaxia com norfloxacino 400mg que também mostra bons resultados na prevenção da SHR, melhora da sobrevida e pode ser utilizada como profilaxia secundária para evitar casos recorrentes (JALAN et al., 2014). No entanto, o uso profilático primário é dificultado pela possibilidade de resistência antibiótica (EASL, 2010)

#### 2.4.3 Encefalopatia hepática

Uma das complicações mais difíceis de controlar em pacientes com disfunção hepática é a encefalopatia hepática, definida como comprometimento neuropsiquiátrico reversível, que pode levar desde deficiências cognitivas leves ao coma, depois de excluídas outras causas neurológicas (FERENCI et al., 1998; RAHIMI; ROCKEY, 2014). A encefalopatia hepática envolve domínios cognitivos, afetivos, emocionais, comportamentais e biorregulatórios. A gravidade é classificada com auxílio da escala West Haven, que vai de 0 a 4 (FERENCI et al., 1998; RAHIMI; ROCKEY, 2014).

A encefalopatia hepática em pequeno grau ocorre em até 70% dos pacientes com cirrose e tem impacto claro na qualidade de vida relacionada à saúde desses pacientes (BUTTERWORTH, 2011). A prevalência no momento do diagnóstico da cirrose é de 10% a 14% em geral, 16 a 21% naqueles com cirrose descompensada e 10% a 50% em pacientes com TIPS (VILSTRUP et al., 2014).

O mecanismo da encefalopatia hepática envolve bactérias do cólon e enzimas mucosas responsáveis por quebrar a proteína digerida liberando amônia no intestino, a qual entra na circulação portal hepática sendo convertida em uréia. Em casos de insuficiência hepática, a amônia acumulada é desviada para a circulação

sistêmica gerando hiperamonemia, que leva a disfunção neuronal. Em níveis altos, a amônia pode atravessar a barreira hematoencefálica, onde atua como um osmólito gerando edema cerebral. Os níveis de mediadores inflamatórios estão aumentados nesses pacientes, o que parece potencializar o efeito da amônia no sistema nervoso e aumentar o edema (BLEIBEL; AL-OSAIMI, 2012; WIJDICKS, F, M, 2016).

O tratamento visa diminuir a absorção de amônia. Como primeira linha de tratamento temos a lactulose, que atua como laxativo mudando a flora bacteriana para bactérias não produtoras de urease (WIJDICKS, F, M, 2016).

#### 2.4.4 Hemorragia digestiva alta

O sangramento gastrointestinal é considerado uma condição de risco de vida, causado principalmente por varizes esofágicas ou gástricas decorrentes da hipertensão porta, secundária ao gradiente de pressão hepática venosa acima de 10mmHg (BIECKER, 2013; CHUNG, 2014).

Um episódio de sangramento é considerado clinicamente significativo quando há necessidade de transfusão de duas ou mais unidades de sangue dentro de 24h, associada a pressão arterial sistólica <100mmHg ou descompensação hemodinâmica no momento da admissão hospitalar (TRIPATHI et al., 2015).

Cerca de 30 a 40% dos pacientes com cirrose compensada e 60% dos pacientes com ascite apresentam varizes esofágicas. Pacientes com alto risco de desenvolver hemorragia digestiva alta (HDA) são aqueles com varizes médias ou grandes, os que apresentam pequenas varizes com sinais vermelhos e pacientes Child C (BIECKER, 2013).

As taxas de mortalidade giram em torno de 4-15%. O tratamento profilático eficaz reduz o risco de sangramento em cerca de 50% e inclui beta bloqueadores não seletivos e ligadura elástica endoscópica (BIECKER, 2013). O manejo da HDA inclui reposição volêmica, controle do sangramento com terapêutica farmacológica e endoscópica, além do controle de infecções (COELHO et al., 2014).

TIPS é a terapia de resgate para 20% dos pacientes onde houve falha terapêutica no tratamento padrão ou ressangramento precoce dentro de 3 a 5 dias. Fatores de risco para recorrência do sangramento são a gravidade da cirrose pelo score Child, ascite, sangramento ativo na endoscopia e SHR (NEMES; POSTOLACHE, 2015).

## 2.5 ESCORES PREDITORES

Os escores Child-Pugh e o escore MELD são os mais usados na doença hepática. O escore Child-Pugh classifica os pacientes de acordo com critérios clínico-laboratoriais em Child A, B ou C. É utilizado para auxiliar em decisões terapêuticas, além de ser preditor de morte de acordo com a sobrevida em um ou dois anos. Já o escore MELD foi desenvolvido para priorizar pacientes descompensados ao transplante hepático (AMICO; GARCIA-TSAO; PAGLIARO, 2006; GÌNES; SCHRIER, 2009).

O escore MELD visa definir o risco de morte em três meses de pacientes com doença hepática não maligna em estágio final. Para tal, utiliza três parâmetros laboratoriais: creatinina sérica, bilirrubina e razão normalizada internacional do tempo de protombina (RNI). É considerado mais reprodutível que o escore Child-Pugh porque não inclui as variáveis clínicas, que implicam em avaliação subjetiva, como ascite e encefalopatia (AMICO; GARCIA-TSAO; PAGLIARO, 2006; ANGELI; GINES, 2012). Pacientes com SHR tem pior prognóstico do que aqueles com doença renal orgânica, além de menor expectativa de vida mesmo com igual escore (ANGELI; GINES, 2012).

A hiponatremia está relacionada à ascite refratária, encefalopatia, PBE e SHR (ANGELI et al., 2006). Pensando nisso, Biggins e colaboradores acrescentaram o resultado da dosagem do sódio a formula do MELD, criando desta forma o escore MELD-Na, o que melhorou a predição de sobrevida (BIGGINS et al., 2006).

Zhang e colaboradores criaram recentemente um novo escore de risco de mortalidade em pacientes com cirrose e SHR, onde quatro fatores de risco independentes foram incluídos: câncer hepático, neutrófilos abaixo de 70%, AST maior que 40U/l e creatinina maior que 1.43 mg/dl. A contagem de neutrófilos tornou-se fator preditor, já que o aumento da permeabilidade causada pela redução do fluxo venoso eleva o risco de translocação bacteriana, e assim, a proporção de neutrófilos no sangue periférico (ALEXOPOULOU et al., 2017).

Foi demonstrado que o escore Child-Pugh C, marcador de péssimo prognóstico em pacientes com cirrose, é fator preditivo de mortalidade em 30 dias para pacientes com SHR tipo 1 (BERY et al., 2012; LICATA et al., 2013).

Estudo retrospectivo norte americano mostrou que pacientes com maior escore CHILD, que não sobreviveram ao internamento e readmissões hospitalares não planejadas, foram associados a maiores custos (JAMIL, 2017).

O escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), usado em pacientes em terapia intensiva, é superior aos escores Child-Pugh e MELD para predizer mortalidade em pacientes com cirrose e falência de órgãos (ARROYO et al., 2015). Em estudo prospectivo, com 250 pacientes, os escores *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation III* (APACHE III) e *Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment* (CLIF-SOFA), o SOFA adaptado para pacientes com doença hepática, foram preditores independentes de mortalidade em seis meses após internamento em UTI (PAN et al., 2014).

## 2.6 CLASSIFICAÇÃO

A SHR é classificada em tipo 1 e tipo 2, podendo ser classificada também em tipo 3 e 4. A SHR tipo 1 é caracterizada pela falência renal progressiva definida pela duplicação da creatinina sérica inicial para um nível superior a 2.5mg/dl em menos de 2 semanas. Geralmente se desenvolve em pacientes com hepatite alcoólica grave ou cirrose terminal após um evento precipitante, como a PBE, embora possa ocorrer em pacientes sem fator desecadeável (ARROYO; FERNANDEZ; GINÈS, 2008; EASL, 2010; ERBES; UDLEY; ENTILINI, 1996).

A SHR tipo 1 é uma condição extremamente instável levando a hipotensão arterial grave, estimulação do SRAA e SNS, o que leva a rápida deterioração da função hepática e renal, marcada por oligúria intensa e encefalopatia decorrente do menor fluxo sanguíneo cerebral (FERNANDEZ; ARROYO, 2011). Tais pacientes apresentam os níveis de norepinefrina, vasopressina, endotelina e peptídeo atrial diurético maiores do que aqueles com SHR tipo 2. Além disso, quando têm MELD  $\geq 20$  apresentam prognóstico extremamente limitado (sobrevida média de um mês), decorrente da maior vasoconstrição (ALESSANDRIA et al., 2005).

A SHR tipo 2, frequentemente associada à ascite refratária, é caracterizada por insuficiência renal moderada (creatinina sérica  $< 2.5\text{mg/dl}$ ) com retenção de sódio e que geralmente aparece espontaneamente (ARROYO; FERNANDEZ; GINÈS, 2008; EASL, 2010). Em contraste à SHR tipo 1, desenvolve-se em pacientes clinicamente estáveis, onde a função circulatória progride lentamente em meses e

raramente provoca encefalopatia hepática (FERNANDEZ; ARROYO, 2011). Há desfecho mais favorável mesmo quando o MELD é  $\geq 20$ , com média de sobrevida de três meses. Se o MELD é  $\leq 20$  a média de sobrevida passa a ser ainda melhor, sendo de 11 meses (ALESSANDRIA et al., 2005).

A SHR tipo 3 é caracterizada por disfunção renal preexistente e não se enquadra nos critérios tradicionais para diagnóstico de SHR, é classificada em SHR tipo 1 ou 2 sobrepostas a doença renal crônica ou lesão renal aguda. Pacientes com SHR tipo 3 devido à necrose tubular aguda ou doença renal crônica por nefropatia diabética, hipertensiva, glomerulonefrite, entre outras causas, são geralmente excluídos de ensaios clínicos. A SHR tipo 4 é a ocorrência de SHR juntamente a falência renal fulminante e pouco se sabe sobre os mecanismos que a desencadeiam em pacientes com falência renal aguda (MUNOZ, 2008).

## 2.7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SHR é essencialmente por exclusão de outras causas de falência renal. Exames repetidos de creatinina sérica, especialmente em pacientes hospitalizados, ajudam no diagnóstico precoce (EASL, 2010).

Infelizmente, a creatinina sérica não é um exame fiel de função renal em pacientes com cirrose grave, já que a sua produção é menor que em pacientes saudáveis devido à capacidade reduzida de produção de creatina e ao estado nutricional deficiente, que limita a conversão de creatina em creatinina. Além disso, em pacientes com insuficiência renal, sua secreção tubular é maior (PERRONE; LEVEY, 1992; ROGNANT et al., 2014).

As principais causas de desenvolvimento de insuficiência renal em pacientes com cirrose são por infecções bacterianas; uso de drogas nefrotóxicas; hipovolemia causada por sangramento gastrointestinal, paracentese ou uso de diuréticos; injúrias no parênquima renal e SHR (CARVALHO et al., 2012; MARTÍN-LLAHÍ et al., 2011).

O *International Ascites Club* estabeleceu critérios para diagnóstico da SHR em 1997 que foram simplificados em 2007; ambos estão descritos no QUADRO 1. (ERBES; UDLEY; ENTILINI, 1996; GENZINI; TORRICELLI, 2007; SALERNO et al., 2007).



QUADRO 1 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SHR

Critérios para diagnóstico de SHR de 1997	Critérios para diagnóstico de SHR de 2007
<p><b>Critérios maiores</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Doença hepática aguda ou crônica com falência hepática grave e hipertensão portal.</li> <li>2. TFG (taxa de filtração glomerular) reduzida estimada por creatinina &gt;1,5mg/dl ou clearance de creatinina de 24 horas &lt;40ml/min.</li> <li>3. Ausência de choque, infecção bacteriana, ou tratamento atual ou recente com droga nefrotóxica.</li> <li>4. Ausência de perdas de fluidos gastrointestinais (vômito ou diarreia) ou perda líquida via renal com perda de peso &gt;500 g/dia, por vários dias, em pacientes com ascite sem edema periférico ou &gt;1.000 g/dia em pacientes com edema periférico.</li> <li>5. Melhora não sustentada da função renal (redução da creatinina para 1,5mg/dl ou menos; ou aumento no clearance de creatinina para 40ml/min. ou mais) depois de retirada de diuréticos e expansão do volume plasmático com 1.5L de solução salina isotônica ou expansores plasmáticos.</li> <li>6. Proteinúria &lt;500 mg/dl e sem evidência de uropatia obstrutiva ou doença renal parenquimatosa na ultra-sonografia.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presença de cirrose e ascite.</li> <li>2. Creatinina sérica &gt;1.5mg/dl.</li> <li>3. Creatinina sérica que não melhora (diminuição igual ou inferior a 1.5mg/dl) após pelo menos 48 horas de abstinência diurética e expansão do volume com albumina.</li> <li>4. Ausência de choque.</li> <li>5. Nenhum tratamento atual ou recente com drogas nefrotóxicas.</li> <li>6. Ausência de doença renal parenquimatosa indicada por proteinúria &gt;500mg/dia, microhematúria (&gt;50 células vermelhas por campo) e/ou ultra-sonografia renal anormal.</li> </ol>
<p><b>Critérios menores</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Volume urinário &lt;500 ml/dia, sódio urinário &lt;10 mEq/L.</li> <li>2. Osmolaridade urinária maior que a plasmática.</li> <li>3. Células vermelhas &lt;50/campo.</li> <li>4. Concentração de sódio sérico &lt;130 mEq/L.</li> </ol>	

FONTE: Adaptado de Arroyo et al (1996), Salerno, et al (2007).

Alguns critérios foram excluídos na atualização de 2007, dentre eles os critérios menores e clearance de creatinina de 24 horas, que foi retirado devido à dificuldade em sua utilização na rotina e a menor acurácia em estimar a TFG em pacientes com cirrose (ROGNANT et al., 2014). A insuficiência renal no contexto de infecção bacteriana foi permitida na ausência de choque, já que infecção é uma das principais causas de SHR. Já a expansão plasmática com solução salina isotônica foi substituída por albumina, que tem se mostrado mais efetiva (SALERNO et al., 2008).

## 2.8 TRATAMENTO

Pacientes com SHR devem ser monitorados quanto ao débito urinário, balanço hídrico e pressão arterial e geralmente são mais bem manejados em UTI

(EASL, 2010). O tratamento inclui vasoconstritores associados à albumina, diálise, TIPS e TH (WADEI et al., 2006).

### 2.8.1 Vasoconstritores

O uso de vasoconstritores exógenos melhora a função circulatória, já que causam vasoconstrição no leito vascular esplâncnico e aumentam a pressão arterial (EASL, 2010).

A terlipressina, análogo da vasopressina, é efetiva em melhorar a função renal em cerca de 40 a 50% dos pacientes com SHR. A dose inicial é geralmente de 1mg a cada quatro ou 6 horas e pode ser aumentada para 2mg a cada 4 ou 6 horas se não houver resposta na redução de creatinina em ao menos 25% em relação ao valor basal no terceiro dia de tratamento. O tratamento deve ser mantido até a creatinina ficar inferior a 1.5mg/dl, mas deve ser suspenso se não houver resposta em até 14 dias. Já a noradrenalina é administrada em infusão contínua na dose de 0.5-3mg/hora até o alvo de pressão arterial e melhora na função renal (EASL, 2010).

Revisão sistemática, que incluiu 154 pacientes com SHR, não mostrou evidencia de superioridade entre o tratamento com a terlipressina ou noradrenalina em termos de aumento na sobrevida em 30 dias ou reversão da SHR. Tal estudo também realizou avaliação econômica por custo-minimização e mostrou que diante da perspectiva do sistema público de saúde ou serviço privado, o tratamento com terlipressina é mais econômico visto a vantagem de poupar leitos de UTI, que são requeridos com o tratamento com noradrenalina (MATTOS; MATTOS; RIBEIRO, 2016).

Em outra revisão sistemática, a terlipressina reduziu morte por SHR, no entanto a redução de mortalidade por falência hepática ou de múltiplos órgãos não foi estatisticamente significativa (HIREMATH; SRINIVAS, 2013).

### 2.8.2 Albumina

A albumina pode acelerar a redistribuição de volume pelas suas propriedades oncóticas que expandem o volume intravascular com pequeno volume, o que é vantajoso para pacientes com SHR 1, pois têm sobrecarga de volume e a

infusão de fluidos pode levar a piora da ascite, derrame pleural e insuficiência cardíaca (SALERNO, 2015).

A albumina previne a disfunção circulatória e hiponatremia, após paracentese de grande volume, assim como diminui a mortalidade comparada com outros tratamentos com expansores de volume (BERNARDI et al., 2012). Dessa forma, a albumina é parte da terapia e pode levar a melhora da sobrevida (SALERNO, 2015).

A infusão de albumina deve acontecer juntamente com os vasoconstritores na dose de 1g/kg seguido por 20 a 40 gramas por dia, o ajuste pode ser feito com auxílio da pressão venosa central, o que previne a sobrecarga de volume (SALERNO et al., 2008).

A Associação Européia para Estudos do fígado (EASL) recomenda em seu *guideline* que em pacientes com PBE o tratamento antibiótico seja feito juntamente a administração de albumina na dose de 1g/kg no primeiro dia, seguido de 1.5g/kg no terceiro dia, conduta que reduz a incidência de SHR tipo 1 e a mortalidade em cerca de 10 a 30% (EASL, 2010).

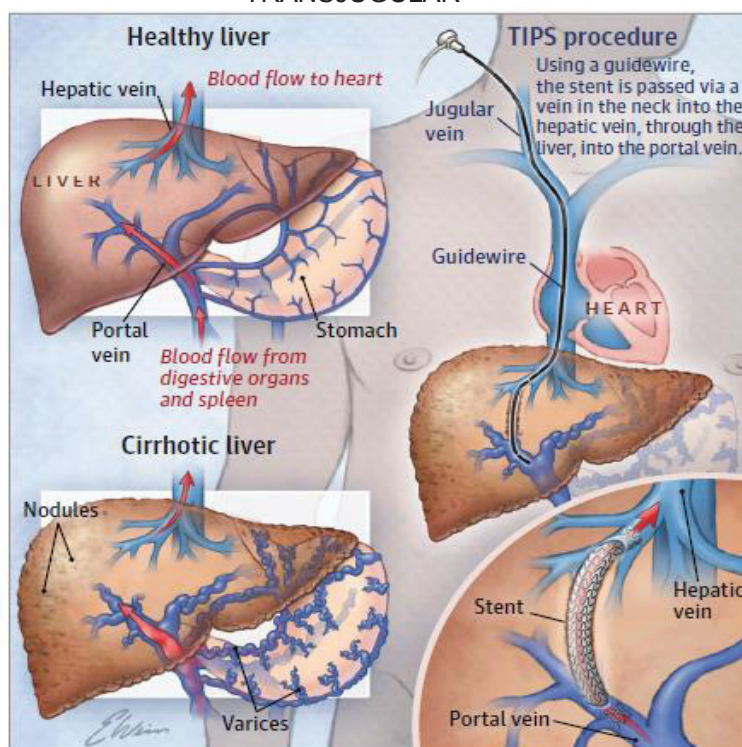
A consulta pública nº 99, de 11 de novembro de 2003, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou diretrizes para uso da albumina. Nos hospitais privados muitos convênios seguem essas diretrizes para pagamento do tratamento com albumina. Nelas são citadas indicações indiscutíveis como reposição volêmica após paracentese de grande volume; pacientes com cirrose que apresentam edema refratário aos diuréticos, que coloquem o paciente em risco e no pós-operatório de TH, quando a albumina sérica for menor que 2,5g/dl (HENRIQUES; PESSANHA, 2003).

### 2.8.3 Derivação intra-hepática portossistêmica transjugular

TIPS é um procedimento percutâneo, guiado por imagem, onde um *stent* é fixado entre a circulação venosa sistêmica e o sistema portal para reduzir a pressão portal (FIGURA 2). É indicado em pacientes com ascite refratária, sangramentos recorrentes de varizes esofágicas e gástricas, SHR, dentre outras indicações. O desvio de fluxo portal para a circulação sistêmica ajuda a reduzir a pressão e aliviar o sangramento e a ascite, bem como melhorar a perfusão renal e excreção de sódio e água (KAVISH; MALCOLM SYDNOR; J., 2015; SALERNO et al., 2008).

Na França, BUREAU e colaboradores mostraram que o TIPS melhora a função renal e reduz a atividade do SRAA e SNS em pacientes com SHR tipo 1 (BUREAU et al., 2017). Esse procedimento quase pode dobrar a probabilidade de vida em um ano em pacientes aguardando TH versus aqueles que sofreram paracenteses repetidas com infusão de albumina (GUEVARA et al., 1998).

FIGURA 2 - PROCEDIMENTO DE DERIVAÇÃO INTRA-HEPÁTICA PORTOSSISTÊMICA TRANSJUGULAR



FONTE: SANKAR; MOORE, 2017\*

\*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. **JAMA**, v. 317, n. 8, p.880, fev.2017.

Berry e colaboradores mostraram que pacientes com TIPS têm menor risco de mortalidade, ainda que modesto (IC 0.9–0.99), do que aqueles que não passaram por esse procedimento. O aumento de sobrevida pode ser explicado pela prevenção do sangramento de varizes esofágicas, ascite refratária e da SHR, onde auxilia a melhorara perfusão renal e diminuir os mediadores vasoativos endógenos (BERRY et al., 2016).

Infelizmente, a aplicabilidade do TIPS é limitada porque muitos pacientes têm contra-indicação para seu uso, como os pacientes com insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e regurgitação grave da válvula tricúspide (EASL, 2010; SANKAR; MOORE, 2017). Além disso, pacientes podem ter risco aumentado de

encefalopatia hepática, já que o desvio de fluxo da veia porta para a veia hepática reduz a capacidade do fígado de metabolizar a amônia (SANKAR; MOORE, 2017).

#### 2.8.4 Terapia de substituição renal

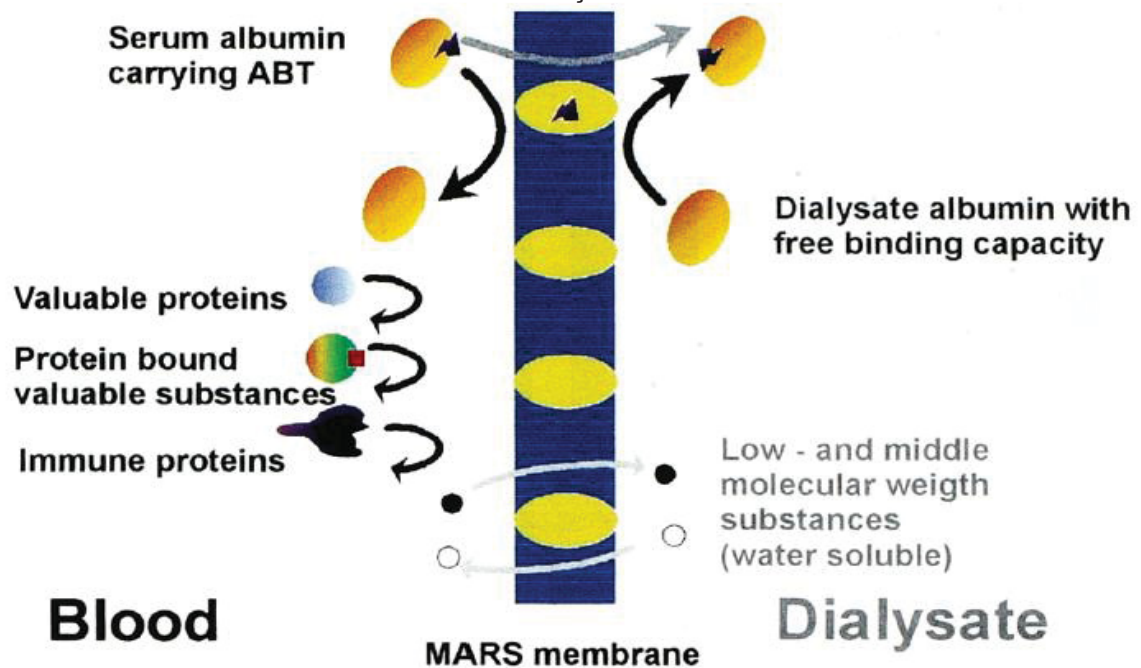
Pacientes com SHR tipo 1 que não são candidatos para o TH ou pacientes com falência de múltiplos órgãos não tem benefício no tratamento com diálise, no entanto, essa terapia tem sido utilizada como tratamento de suporte até o transplante (BELCHER, 2014; CAPLING; BASTANI, 2004).

Pacientes que precisam de diálise no pré-transplante aumentam o custo do internamento bem como ficam mais tempo na UTI. Uma revisão sistemática mostrou que a diálise no pré-transplante não está associada à pior desfecho após a cirurgia, no entanto, se a disfunção renal recorrer após o procedimento à chance de sobrevida é reduzida (42% versus 73%) (THORAT; JENG, 2017).

A MARS (FIGURA 3), terapia de suporte hepático extracorpórea, utiliza um dialisato enriquecido com albumina para facilitar a remoção de toxinas ligadas à albumina, como ácidos graxos, ácidos biliares e bilirrubina, assim como do próprio NO, vasodilatador envolvido na fisiopatologia da SHR (FEALY; BOLDWIN; BOYLE, 1998) (FIGURA 3). A maioria das toxinas é transportada pela albumina, e na falência hepática, como o processo de detoxicação é reduzido, ocorre saturação dos locais de ligação da molécula, aumentando a fração de toxinas livres (STANGE et al., 1999).

A MARS é um procedimento associado com redução de mortalidade em conjunto com hemodiafiltração (HDF) em pacientes com SHR quando comparado ao controle somente com HDF (MITZNER et al., 2000).

FIGURA 3 - MECANISMO DE REDUÇÃO DE TOXINAS PELO MARS



FONTE: MITZNER et al., 2000\*

\* Improvement of Hepatorenal Syndrome With Extracorporeal Albumin Dialysis MARS : Results of a Prospective , Randomized , Controlled Clinical Trial. **Liver Transplantation**, Germany, v. 6, n. 3, p. 277–286, maio. 2000.

### 2.8.5 Transplante Hepático

O TH é o tratamento de escolha tanto da SHR tipo 1 quanto do tipo 2, já que promove melhora da função renal e fornece maior expectativa de vida (EASL, 2010; GONWA TA, MORRIS CA, GOLDSTEIN RM, HUSBERG BS, 1991).

Após duas semanas da cirurgia, os níveis altos de renina e aldosterona caem para o valor normal, mostrando a reversão do estado hemodinâmico anterior (NAVASA et al., 1993).

Recente metanálise demonstrou que em 83% dos pacientes a SHR é revertida após o transplante, apesar disso, a mortalidade pós-operatória é maior do que em pacientes sem SHR (25% x 19%) (UTAKO et al., 2018).

O clearance de creatinina menor que 40ml/min é associado a menores taxas de sobrevida a curto e longo prazo após o transplante, e a falência renal pré-transplante é um preditor independente de mortalidade (NAIR; VERMA; THULUVATH, 1996).



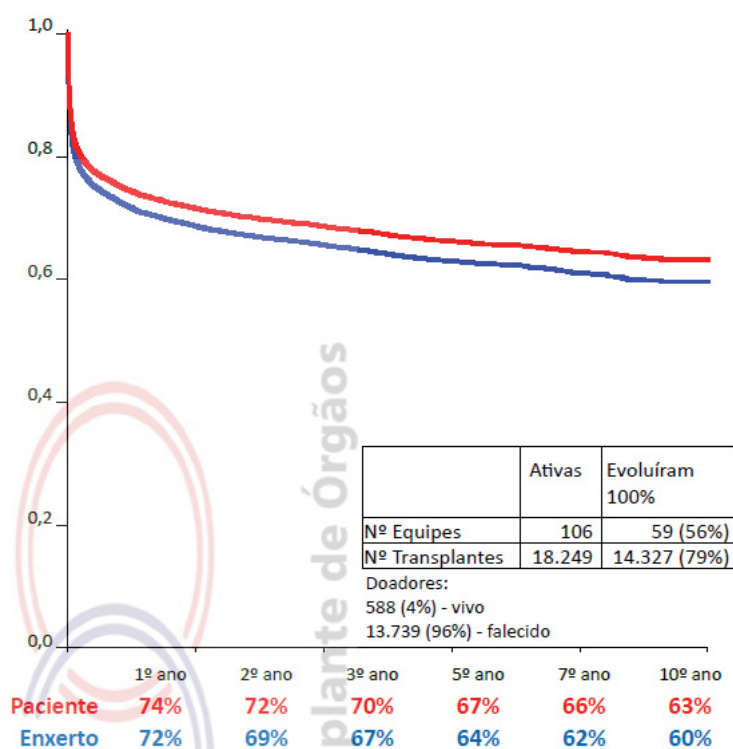
### 2.8.6 Transplante hepático no Brasil

Dados de 2018 mostraram que o Brasil é o segundo maior em número de TH no mundo, ficando na 24ª posição em número de transplantes por milhão de população. Em 2019 tivemos 11.399 potenciais doadores de órgãos e desses somente 3.768 foram doadores efetivos (33%). Em 40% dos casos, a negativa familiar foi o motivo da não realização do TH, revelando a falta de conhecimento sobre a morte encefálica (CRUZ, 2019; “MINISTÉRIO DA SAÚDE”, 2020; “REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES”, 2019).

Em 2019 foram 2.245 TH realizados, onde o Paraná foi o terceiro estado em número de transplantes (256), perdendo apenas para São Paulo (689) e Rio de Janeiro (268) (“MINISTÉRIO DA SAÚDE”, 2020; “REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES”, 2019).

A partir de janeiro de 2010 foi iniciado o registro de sobrevivência dos pacientes transplantados e estima-se que 67% dos pacientes sobrevivem após o 5º ano do transplante hepático (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO



FONTE: Registro Brasileiro de Transplantes, 2019.



Em dezembro de 2019, 1.178 pessoas ainda aguardavam em fila de espera no Brasil, e 645 delas morreram antes do TH (“MINISTÉRIO DA SAÚDE”, 2020; “REGISTO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES”, 2019).

Para diminuir o número de pacientes em fila, além de aumentar o número de doadores, seria necessário melhorar a captação de órgãos e a especialização de profissionais. Em muitos lugares não existe centro de captação de órgãos, como na região norte, por exemplo, inviabilizando o transporte em tempo viável de alguns órgãos com tempo de isquemia limitado, como é o caso do fígado. Além disso, somente cerca de 70% das mortes encefálicas são detectadas, pois em muitos casos há falta de equipamentos de exames de imagem (CRUZ, 2019). O projeto de lei 3.176/2019 prevê tornar presumida a doação de órgãos e tecidos, na tentativa de aumentar o número de doadores (OLÍMPIO, 2019).

O Sistema Nacional de Transplantes é responsável pela organização de equipes para captação e distribuição de órgãos e tecidos no Brasil, além de toda parte política, logística, elaboração de leis e acompanhamento dos pacientes transplantados. Atualmente 95% dos transplantes realizados são financiados pelo Sistema Único de Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES, 2019).

#### 2.8.6.1 Indicações do transplante hepático

O TH deve ser considerado em pacientes com doença hepática terminal para estender a expectativa de vida, naqueles pacientes onde a sobrevivência é de  $\leq 1$  ano ou onde a qualidade de vida estiver inaceitável devido à doença hepática. O TH é indicado em pacientes com doença hepática terminal como a cirrose, carcinoma hepatocelular e falência hepática aguda (EASL, 2015).

O MELD é usado para priorizar pacientes na fila do transplante. Recomenda-se listar pacientes na fila com score MELD  $\geq 15$ , já que naqueles com MELD  $\leq 14$  a sobrevida em um ano foi menor com do que sem o transplante. Vale lembrar que o MELD não prediz a sobrevida ou complicações após o TH (EASL, 2015).

Há algumas exceções ao MELD para priorização de pacientes na fila do TH, como síndrome hepatopulmonar, ascite refratária, sangramento gastrointestinal recorrente, tipo de hepatocarcinoma, entre outros. Os pacientes são geralmente encaminhados para centros de transplante quando ocorrem complicações da

doença como ascite, encefalopatia, SHR e HDA. Nesses casos pontos extras são atribuídos aos pacientes (EASL, 2015).

As indicações clínicas para o TH estão listadas no QUADRO 2.

QUADRO 2 - INDICAÇÕES PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO

<b>Falência hepática aguda</b>	<b>Cirrose por doença hepática crônica</b>
Hepatite A, intoxicação por paracetamol, hepatite auto-imune	Infecção crônica pelo vírus da hepatite B
Hepatite B	Infecção crônica pelo vírus da hepatite C
Hepatite C, criptogênica	Doença hepática alcoólica
Medicamentos, hepatite D	Hepatite auto-imune
Doença de Wilson, Síndrome Budd-Chiari	Doença hepática criptogênica
Infiltração gordurosa - esteatose hepática gestacional, síndrome de Reye	Doença hepática gordurosa não alcoólica
<b>Câncer</b>	<b>Doenças vasculares do fígado</b>
Carcinoma Hepatocelular	Síndrome de Budd-Chiari
Tumor carcinóide	Doença veno-oclusiva
Carcinoma de células das ilhotas pancreáticas	<b>Doenças hepáticas colestáticas</b>
Hemangioendotelioma epitelióide	Cirrose biliar primária
Colangiocarcinoma	Colangite esclerosante primária
<b>Doença hepática metabólica</b>	Cirrose biliar secundária
Doença de Wilson	Atresia biliar
Hemocromatose hereditária	Síndrome de Alagille
Deficiência de alfa-1 antitripsina	Doença de Byler
Doença de armazenamento de glicogênio	<b>Diversos</b>
Fibrose cística	Doença hepática policística do adulto
Doença de armazenamento de glicogênio I e IV	Hiperplasia regenerativa nodular
Síndrome de Crigler-Najjar	Doença de Caroli
Galactosemia	Doença grave do enxerto contra o hospedeiro
Hiperoxalúria tipo 1	Amiloidose
Hipercolesterolemia homozigótica familiar	Sarcoidose
Hemofilias A e B	Trauma hepático
<b>OUTRAS SÍNDROMES QUE REQUEREM TRANSPLANTE HEPÁTICO</b>	
<b>Ascites intratáveis</b>	<b>Síndrome hepatopulmonary</b>
Resistente a diuréticos, não responsiva a TIPS ou TIPS contra-indicado	Fração de shunt > 8%, dilatação vascular pulmonar
<b>Prurido persistente e intratável</b>	<b>Encefalopatia hepática crônica</b>

FONTE: VARMA, et al, (2011).

Quanto às contra-indicações ao TH, elas se dividem em contra-indicações absolutas como tumores metastáticos, doença cardiopulmonar grave (como hipertensão pulmonar >35mmHg), hipoxemia (<50mmHg PaO<sub>2</sub>), doença arterial coronariana sintomática, disfunção ventricular ou aórtica grave, infecção extra-hepática não controlada, alcoolismo ativo ou uso de outras drogas de abuso

(geralmente é recomendada abstinência maior que seis meses), hepatite alcoólica aguda, falta de suporte psicossocial e morte cerebral. Contra-indicações relativas incluem idade avançada (depende do centro de transplante), sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), replicação ativa do vírus da hepatite B, colangiocarcinoma, trombose difusa da veia porta e doença renal crônica avançada (CASTRO-E-SILVA JR et al., 2002; VARMA et al., 2011).

Apesar das contra-indicações absolutas e relativas acima citadas, há serviços de transplante que o fazem mesmo na presença de alcoolismo ativo, como na hepatite aguda alcoólica e de infecção pelo HIV (CASTRO-E-SILVA JR et al., 2002; VARMA et al., 2011).

É necessária a avaliação psiquiátrica e psicossociológica no pré e pós transplante de pacientes com cirrose hepática alcoólica. A cessação do tabagismo deve ser obrigatória em todos os candidatos a transplante. Comorbidades como obesidade, hipertensão, diabetes e dislipidemia precisam ser avaliadas e controladas tanto no pré como no pós-transplante, pois aumentam a morbidade. A história de câncer tratado não é contra-indicação absoluta para o TH e o intervalo de 5 anos entre o tratamento curativo do câncer e o TH, dependendo do tipo e estágio do tumor tratado, é considerado razoável (EASL, 2015).

## 2.9 ECONOMIA DA SAÚDE

A economia analisa os custos, benefícios e a melhor maneira de distribuir os recursos, utilizando-se de metodologias que podem ser aplicadas em situações em onde há escassez ou limitação de recursos. A economia da saúde tem a função de identificar, entre duas ou mais alternativas, aquela que é adequada a um grupo de indivíduos, instituição e sociedade (SECOLI et al., 2005). Além disso, tem como objetivo instrumentalizar os gestores de saúde em suas decisões, principalmente quanto ao melhor aproveitamento de recursos (MORAES et al., 2006).

Dessa forma, a economia da saúde está focada na utilização de recursos disponíveis (monetários, humanos etc.) para cobrir todos os tratamentos e procedimentos que melhoram a saúde de uma sociedade (O'MAHONY; NOONE; TOLLEY, 2010). Refere-se a como a sociedade aloca seus recursos e aborda essas questões principalmente da perspectiva da eficiência, maximizando os benefícios dos recursos disponíveis (KERNICK, 2003).

O conceito de avaliação econômica sustenta escolhas de eficiência em cuidados de saúde, visando a melhor alocação dos escassos recursos disponíveis. A avaliação econômica auxilia os gestores a observarem o real impacto das doenças na sociedade, tanto do ponto de vista de agravo à saúde, como as consequências econômicas. (KERNICK, 2003; MORAES et al., 2006)

Na última década, foi identificado que a saúde precária pode levar à pobreza. Portanto, a economia em saúde pode ser empregada para reduzir a inequidade na assistência à saúde. Indivíduos saudáveis são mais propensos a serem produtivos e faltam menos ao trabalho devido a doenças, o que leva diretamente a melhores salários e produção macroeconômica global. Dessa forma, maior riqueza pode comprar melhores serviços de saúde e bens, que por sua vez podem melhorar a saúde. Acredita-se que metade do aumento da expectativa de vida foi devido a melhorias no nível de renda, e que 40% das diferenças na mortalidade entre países podem ser explicadas por diferenças nas taxas de crescimento da renda (CHAN, 2014).

### 2.9.1 Tipos de estudos em economia da saúde

Os estudos relativos à economia permitem avaliar quais agravos de saúde têm maior impacto econômico, bem como apoiar a decisão de quais doenças requerem maior alocação de recursos em relação à prevenção e até mesmo à cura (OLIVEIRA; SANTOS; SILVA, 2014)

Os estudos de custo das doenças ressaltam sua importância em comparação com outros indicadores epidemiológicos como morbidade e mortalidade. Elucidam prioridades de financiamento e de pesquisa, pois identificam as áreas nas quais existe ineficiência (má utilização de recursos). Além disso, destacam a importância de uma doença específica e podem ser utilizados, posteriormente, em análises econômicas completas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

São algumas vantagens e desvantagens desse tipo de estudo (KERNICK, 2005):

Vantagens:

- Demonstram quanto à sociedade gasta com uma doença;
- Identificam os diferentes componentes do custo;

- Destacam prioridades de financiamento e áreas onde ineficiências podem existir;
- Identificam áreas para pesquisa prioritária.

Desvantagens:

- Pode ser difícil mensurar com precisão os custos e os resultados que podem ser sensíveis as suposições feitas;
- As áreas de alto custo das doenças não são necessariamente passíveis de correção;
- A identificação de uma área de alto custo não fornece informações suficientes para sugerir sua ineficiência.

Desta forma, a simples identificação de uma área com alto volume de custos pode não fornecer informação suficiente para avaliar se os gastos em uma área específica são ou não eficientes. Para tal, podem ser necessárias avaliações econômicas completas, como estudos de custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício, que fornecem informações adicionais não incluídas nos estudos de custo da doença, e que podem ser usadas para priorização de recursos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A avaliação econômica engloba os seguintes estudos (GUIMARÃES et al., 2007; KERNICK, 2005):

- a) Custo-efetividade: Mede o benefício por resultados clínicos obtidos, conseqüentemente, apenas intervenções com desfechos similares podem ser comparados. Porém, é limitado, pois considera apenas o objetivo final do estudo, como a mortalidade, e não sua repercussão sobre a qualidade de vida dos pacientes (reinternações, limitações físicas, etc.);
- b) Custo-utilidade: Esse tipo de estudo visa fornecer uma medida genérica de bem-estar. Atualmente, é usado o ano de vida ajustado pela qualidade (QALY), que aloca um valor à qualidade de vida entre 0 (pior estado) e 1 (melhor estado), combinado com o período de tempo avaliado;

- c) Custo-benefício: O benefício é medido em termos monetários. Análise realizada para determinar a aplicabilidade de uma opção terapêutica em termos de suas vantagens ou desvantagens econômicas;
- d) Custo-minimização: Nessa análise, as consequências de duas ou mais intervenções são equivalentes, somente os custos são submetidos às comparações.

### 2.9.2 Classificação dos custos

Os estudos do custo da doença podem ser baseados na prevalência ou incidência. Os baseados na prevalência investigam todos os custos associados a determinados problemas de saúde num período de tempo específico, normalmente um ano. Dessa forma, não levam em conta as consequências em longo prazo, muito menos a eficácia das estratégias de intervenção (OLIVEIRA; SANTOS; SILVA, 2014). Por outro lado, aqueles focados na incidência, calculam os custos incorridos com doenças diagnosticadas em determinado ano, ao longo do ciclo da vida, fornecendo uma base em relação à quais novas intervenções podem ser avaliadas e realizadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; PEREIRA, 1999).

Os custos são divididos em três categorias: custos diretos, indiretos e intangíveis.

Os custos diretos estão diretamente relacionados aos recursos oriundos da intervenção (MORAES et al., 2006). Tais custos são classificados em médicos ou não médicos (OLIVEIRA; SANTOS; SILVA, 2014).

Os custos diretos médicos referem-se aos gastos com produtos e serviços desenvolvidos para prevenir, detectar e/ou tratar uma doença. Estão relacionados aos cuidados com a saúde, como a remuneração de profissionais de saúde, pagamento de medicamentos, exames complementares e diárias hospitalares (OLIVEIRA; SANTOS; SILVA, 2014; SECOLI et al., 2005).

Os custos diretos não médicos tem incluídas despesas com o transporte do paciente, adaptações domiciliares e em veículos, realizadas em função de uma doença, bem como os cuidados necessários com alimentação e vestimentas, necessidades nutricionais específicas (dietas), tempo utilizado pelo paciente na

procura de serviços médicos, entre outros (BRASIL; MINISTERIO DA SAÚDE, 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; OLIVEIRA; SANTOS; SILVA, 2014).

Os custos indiretos são aqueles relacionados à perda da capacidade de trabalho ou lazer devido à morbidade ou mortalidade precoce (OLIVEIRA; SANTOS; SILVA, 2014). Podem ser aplicados a pacientes, família ou amigos e incluem, entre outros, o valor do tempo dedicado a apoio a familiares doentes, a ausência ao trabalho, e ainda o tempo de lazer sacrificado devido à doença (PEREIRA, 1999). Também incluem custos com previdência social, afastamentos por doença e aposentadoria por invalidez (AZEVEDO et al., 2015).

Fazem parte também dos custos indiretos o custo *overhead* e de capital. Custo *overhead* são gastos em despesas gerais, como administração, energia, manutenção, seguro e os custos com os funcionários não envolvidos diretamente com pacientes, como funcionários da gestão e administração. Já os custos de capital são gastos com a depreciação de edifícios, inventário e juros, por exemplo. (TAN et al., 2009)

Os custos intangíveis não podem ser medidos em termos monetários, representam mudanças na qualidade de vida e consequências da doença em si ou do seu tratamento, como a dor e o sofrimento (OLIVEIRA; SANTOS; SILVA, 2014; VANNI et al., 2009). Esses custos são difíceis de avaliar e dependem exclusivamente da percepção que o indivíduo tem de sua condição de saúde e engloba aspectos físicos, emocionais e sociais. Aspectos importantes como dor e sofrimento não são captados por análise de custos, sendo mensurados, habitualmente, em termos de qualidade de vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

### 2.9.3 Métodos de custeio

O sistema de custeio tem por finalidade relatar dados de diferentes fontes, tornando-os úteis à gestão, bem como indicar como os recursos de uma empresa são consumidos por seus objetos de custeio (CAMBRUZZI et al., 2009). Existem diversos métodos de custeio de produtos, que são utilizados para determinar o valor dos serviços, reduzir custos, melhorar os processos, eliminar desperdícios, decidir entre produzir ou não, e mesmo em terceirizá-los (ABBAS; GONÇALVES; LEONCINE, 2012).

Dentre esses métodos temos o custeio por absorção, o custeio variável, o método das seções homogêneas, custeio baseado em atividades e o método baseado no esforço de produção (ABBAS; GONÇALVES; LEONCINE, 2012; CAMBRUZZI et al., 2009; VICHINHESKI et al., 2017):

- a) Custeio por absorção: todos os custos de produção serão parte do custo do bem ou serviço. O custo do serviço será obtido a partir dos custos diretos e do rateio dos custos indiretos. A empresa é dividida em departamentos de serviços (executam serviços auxiliares sem atuação direta sobre os bens/serviços) e departamentos produtivos (atuam sobre o produto diretamente), chamados centros de custos. Somente o custeio por absorção é aceito pela legislação do imposto de renda.
- b) Custeio variável: os custos variam de acordo com o volume de produção e não são considerados custos fixos aqueles que existem independentemente da produção. A partir do custeio variável, é possível chegar à diferença entre o valor das receitas e os custos variáveis de venda. Permite avaliar o quanto cada bem ou serviço contribui para pagar os custos fixos e gerar lucro.
- c) Método das sessões homogêneas: esse método divide a empresa em centros de custos onde considera e justifica todos os custos envolvidos. Não há distinção entre custos fixos e variáveis e pode existir arbitrariedade nos critérios de rateio.
- d) Custeio baseado em atividade (ABC): divide a empresa em atividades onde são empregados recursos que adicionam valor aos produtos de acordo com a intensidade do uso. Considera todos os custos e despesas diretas possíveis, sejam eles fixos ou variáveis.
- e) Método de unidade de esforço de produção (UEP): divide a empresa em postos operativos e os esforços necessários em cada processo para a transformação da matéria prima. Unifica a produção industrial por meio de uma única unidade de medida abstrata comum a todos os produtos (e processos) da empresa.



#### 2.9.4 Custos envolvidos na SHR

Pacientes com SHR estão associados à maior incidência de complicações como PBE e varizes esofágicas sangrantes, além disso, passam com maior frequência por procedimentos, cirurgias e diálise. O tratamento intensivo e os custos desses procedimentos são os maiores responsáveis pelo alto custo hospitalar, que chegam a duplicar, se comparados a pacientes sem SHR (PANT et al., 2016).

#### 2.9.5 Custos do internamento em unidade de terapia intensiva

Os custos do internamento em uma UTI são muito altos, consumindo até um terço dos custos hospitalares (WILCOX; RUBENFELD, 2015). O custo do primeiro dia de internação é aproximadamente quatro vezes mais alto, e os subseqüentes são aproximadamente 2,5 vezes mais altos do que aquele da internação em enfermarias (RAPOPORT et al., 2003). Os custos são mais altos durante os primeiros 2 dias de admissão, estabilizando em um nível inferior a partir de então (DASTA et al., 2005).

Um estudo brasileiro mostrou que a média de custo de uma diária de UTI, em um hospital público, foi de R\$3.864,86. Foram considerados custos com salários, manutenção, administração, depreciação e média de custo de medicamentos e exames (SÁ DE LEMOS; ROCHA; ALMEIDA, 2015). Outro estudo, realizado com pacientes internados em uma UTI de um hospital britânico mostrou resultado médio de 703 libras (JACOBS et al., 2001).

A UTI trata pacientes com diversos diagnósticos de admissão e, muitas vezes, resultados imprevisíveis. Pacientes criticamente doentes requerem tratamentos que podem variar consideravelmente em tipo, duração e custo, dessa forma, é difícil prever os recursos necessários para o tratamento individual de cada paciente (JACOBS et al., 2001).

Vários estudos focam na redução do tempo de internação na UTI para a diminuição dos custos. Entretanto, isso não necessariamente levará a economia geral, já que os custos variáveis existentes ao final da permanência na UTI são semelhantes aos primeiros dias da internação na enfermaria. Além disso, a redução do tempo de permanência pode, paradoxalmente, elevar os custos totais, pois o

novo paciente, ao substituir o que sai da UTI, necessitará de cuidados mais intensos e onerosos (WILCOX; RUBENFELD, 2015).

#### 2.9.6 Custo da terapia de substituição renal

Em estudo realizado na cidade de São Paulo, que considerou somente os custos diretos de um hospital público brasileiro, a média de custo de uma sessão de hemodiálise em UTI foi de R\$434,00 (HSIAO; LIMA, 2015).

Segundo tabela de fevereiro de 2020, o valor repassado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é de R\$ 265,41 por sessão de hemodiálise de pacientes renais agudo-crônicos agudizados, sem tratamento dialítico iniciado (“SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela dos Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS”, 2019). Da composição do custo de uma sessão de hemodiálise, mais da metade do custo se deve as despesas operacionais como dialisadores, isoladores de pressão e soluções de hemodiálise. Em segundo lugar ficam as despesas com pessoal e, por fim, com as instalações físicas e equipamentos (ROBERTO et al., 2000).

Com relação a MARS, cada sessão custa em torno de US\$2.500, no entanto, pode ser uma técnica bastante eficaz. Estudo mexicano analisou pacientes que tiveram piora da encefalopatia e da função hepática, secundárias à evolução da doença e mostrou que o custo com cada paciente sobrevivente foi cerca de US\$4.000 a menos quando comparado ao grupo com tratamento clínico padrão (KOBASHI-MARGÁIN et al., 2011).

#### 2.9.7 Custos da transfusão de hemocomponentes

O fornecimento de oxigênio aos tecidos é um ponto crucial para o organismo. Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ocasionalmente necessitam de hemoderivados, mas a hemotransfusão não é só limitada a preparação pré-operatória ou cuidados pós-operatórios, inclui também outras diversas situações como sangramentos, choque hemorrágico, distúrbios da coagulação, anemia sintomática entre outros (TRANSFÜZYONUN; ETKISI; DENGELMEK, 2014). Infelizmente, as transfusões não apenas apresentam benefícios na sobrevivência, mas também apresentam riscos como transmissão de

doenças infecciosas, sobrecarga cardíaca e pulmonar, além de reações imunes fatais (ANTHES, 2015).

O custo da hemotransfusão representa a fusão de custeios com a coleta de sangue pelos serviços envolvidos com o recrutamento de doadores, processamento das bolsas de sangue e testes laboratoriais (TONER et al., 2011).

Um estudo britânico avaliou a média de custos com transfusões de diferentes hemoderivados, considerando recursos laboratoriais, armazenamento e com administração pela enfermagem. A média para administração por unidade foi de cerca de US\$83,13 para concentrado de hemácias, US\$89,20 para concentrado de plaquetas, US\$78,87 para plasma e US\$86,69 para crioprecipitado (STOKES et al., 2018).

No Brasil, o governo do estado da Bahia elaborou valores referenciais, que englobaram custos com materiais médicos, medicamentos, honorários médicos e exames laboratoriais necessários nos procedimentos em hemoterapia. Foram encontrados valores de R\$291,94 para unidade de concentrado de hemácias, R\$264,70 para concentrado de plaquetas, R\$260,29 para crioprecipitado e R\$258,59 para plasma fresco, valores similares ao estudo acima citado (BAHIA SECRETARIA DA ADMINISTRAÇÃO, 2016).

#### 2.9.7.1 Custos do transplante hepático

Segundo tabela de fevereiro de 2020, o valor que o SUS repassa para os hospitais para o procedimento de TH, adicionado ao valor da captação de doador falecido no Brasil, é de R\$ 71.178,89 (DATASUS, 2020). Os custos podem variar de acordo com a política de compras e cobranças de cada hospital (ANTÔNIO; FERRAZ, 2002). Em um estudo conduzido no Ceará em 2007, a média de custo do TH foi US\$20, 605.01 (PORTELA et al., 2010); em Pernambuco, no período de 1998 a 2001, o custo médio foi de R\$22.284,40 por transplante (ANTÔNIO; FERRAZ, 2002); no Paraná foi de US\$21, 505.53 no período de 1991 a 1995 (COELHO et al., 1991). Apesar de tais estudos serem de datas mais longínquas em relação à nova tabela do SUS, percebe-se que o custo era semelhante, e parece haver vantagem em relação à tabela. No entanto, apesar da aparente idéia de lucro com o TH, o valor repassado pelo SUS refere-se apenas a internação para o procedimento cirúrgico, não levando em conta os custos com o serviço de acompanhamento pós-

cirúrgico e intercorrências tardias que muitas vezes podem estar subfaturados (ANTÔNIO; FERRAZ, 2002).

Estima-se que em 20 anos o número de pacientes esperando um TH irá aumentar em 23%%. Aproximadamente 13% dos pacientes morrem na fila do TH enquanto aguardam, geralmente, com maior escore MELD, onde os custos até a morte podem ser quase o dobro em relação a pacientes que já foram transplantados (RODRÍGUEZ et al., 2020).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo observacional, longitudinal, retrospectivo, com pacientes com suspeita de SHR, internados no Centro de Terapia Semi-Intensiva (CTSI) e na UTI do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), no período de janeiro de 2014 a fevereiro de 2018.

O projeto foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Seres Humanos do HC-UFPR sob o número 2.581.879 em abril de 2018 (ANEXO).

#### 3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

As unidades de internação citadas tinham o histórico de todos os pacientes internados ao longo dos anos em planilha *Microsoft Excel*®. Esse histórico contava com informações coletadas pelo corpo médico sobre o diagnóstico e escores de prognóstico. Os pacientes foram selecionados consecutivamente através dessa planilha pelos diagnósticos de cirrose, HDA, IRA e SHR.

#### 3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os pacientes que tiveram a suspeita de diagnóstico de SHR foram incluídos efetivamente no estudo após revisão de prontuários e classificação nos seguintes critérios de inclusão:

- Idade e superior a 18 anos;
- Diagnóstico de SHR, definido pelo *International Ascites Club* de 2007 ou presumido através de avaliação clínica do paciente se houvesse ausência de algum critério de diagnóstico;
- Internados no CTSI e UTI do CHC-UFPR no período de janeiro de 2014 a fevereiro de 2018.

#### 3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Prontuários incompletos;

- Doença renal Crônica prévia;
- Sem desenvolvimento de SHR no internamento.

### 3.4 COLETA DE DADOS

Após a identificação dos pacientes a serem incluídos no estudo, os prontuários foram solicitados no Serviço de Arquivo Médico, através da “Autorização para Consulta de Prontuários para Trabalhos Científicos”. A coleta de dados foi realizada através da revisão dos prontuários daqueles pacientes que preencheram os critérios de inclusão, e do Sistema de Informação Hospitalar (SIH).

A coleta de dados foi realizada pelo pesquisador principal (FR) em ficha pré-estruturada, desenvolvida após consulta com especialistas que, em consenso, definiram a versão final com base em estudo anterior (KOWALSKI; SJENZFELD; FERRAZ, 2001)(APÊNDICE A). Todos os dados foram coletados através do prontuário físico e do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e foram repassados para planilha do *Microsoft Excel*®.

Foram coletados dados demográficos e clínicos como sexo, idade, comorbidades e lista de medicamentos de uso contínuo.

Com relação ao internamento foram coletados os dados clínico-laboratoriais das primeiras 24 horas de admissão (pressão arterial, temperatura, frequência cardíaca e respiratória, gasometria, eletrocardiograma, se disponível, diurese e evacuações), diagnóstico inicial, data de diagnóstico da SHR, tipo de SHR, etiologia da cirrose hepática, escores MELD, CHILD e APACHE II, além da avaliação nutricional. Os dados dos exames laboratoriais na admissão (hemoglobina, plaquetas, leucócitos, sódio, potássio, cálcio, sódio urinário, aminotransferases, bilirrubinas, uréia, creatinina, albumina, lactato, glicemia, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase (GGT), proteína C reativa (PCR) e TP) foram coletados no dia do início do tratamento da SHR, 48 e 72 horas posteriores, pré-diálise (se houvesse) e no pré-desfecho como alta ou óbito. Dados sobre a necessidade de ventilação mecânica, transfusão de sangue ou diálise, presença de causas predisponentes da SHR, complicações, tempo de internamento e evolução da doença (alta, óbito ou TH) também foram incluídos.

Foram considerados todos os medicamentos utilizados, além de todos os exames laboratoriais e de imagem realizados durante o internamento na UTI ou CTSI.

### 3.5 ANÁLISE DE CUSTOS

A análise de custos considerou a perspectiva do hospital.

O valor monetário de cada recurso (medicamentos, exames laboratoriais e de imagem, sessões de hemodiálise e bolsas de hemocomponentes) foi informado pela Unidade de Contabilidade e Custo do CHC-UFPR. O sistema de apuração de custos dos serviços do CHC-UFPR gerencia essas informações através de software desenvolvido pela empresa NCI/Planisa. Os custos individuais foram multiplicados pela quantidade de vezes que paciente necessitou desses serviços/medicamentos.

A Unidade de Contabilidade e Custo também informou os custos das diárias hospitalares na UTI, CTSI e UTI cirúrgica (que também foi considerada já que era uma unidade intensiva por onde alguns pacientes passaram após procedimentos cirúrgicos) para o ano de 2016.

A metodologia utilizada para repasse dessas diárias foi a de rateio por absorção. As atividades do hospital foram subdivididas em serviços, seções ou unidades, nos quais foram alocados os recursos. No CHC-UFPR existem cerca de 170 centros de custos, divididos em produtivos (serviços finais aos pacientes como as unidades de internação), auxiliares (serviços de apoio como lavanderia e nutrição) e administrativos (como contabilidade, compras, faturamento).

Foi considerado o custeio de todos os insumos e serviços utilizados em toda a extensão do hospital através de rateios específicos.

#### 3.5.1 Cálculo das diárias e custo por paciente

A diárias de UTI e CTSI foram compostas por custos diretos médico – hospitalares e *overhead* e seus rateios.

Os custos diretos incluíam salários, materiais médico-hospitalares, materiais de cozinha, higiene, expediente, manutenção e gases medicinais.

Os custos *overhead* (despesas gerais) referem-se a serviços terceirizados, água, energia elétrica, luz e esgoto. Também foram rateados custos de áreas

específicas na diária, indicando gastos de cada centro auxiliar aos setores críticos de internação. Os rateios vieram de vários setores envolvidos dentro e fora das unidades de internação citadas, como diretoria, serviço de engenharia clínica, nutrição e dietética, vestuário, informática, transporte, contabilidade, epidemiologia, lavanderia e setor jurídico, entre outros.

Para cálculo das diárias os custos mensais da UTI ou CTSI foram divididos pelo número de pacientes-dia do mês. O custo do tratamento nas unidades de internação citadas foi obtido pela soma das diárias aos custos com os recursos estudados, ou seja, exames, transfusão de sangue, hemodiálise e medicamentos utilizados por paciente.

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados como frequências, medidas de tendência central e dispersão. Para comparação do custo direto do tratamento em pacientes com todos critérios de diagnóstico versus os com diagnóstico presumido foi utilizado estatística inferencial. A análise estatística foi realizada usando o software SPSS ver. 22.0 (IBM, Armonk, NY, EUA), foi considerado como significância estatística resultados com  $p < 0,05$ . A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste Kolmogorov-Smirnov e o teste U de Mann-Whitney foi utilizado para comparar os 2 grupos.



## 4 RESULTADOS

Trezentos e sessenta e quatro pacientes foram pré-triados para SHR depois da leitura do resumo de alta e análise do resultado do exame de creatinina. Na pré-triagem, 276 pacientes que não tinham diagnóstico de cirrose ou pacientes com cirrose com creatinina menor 1.5mg/dl foram excluídos (FIGURA 1). Em seguida, 82 pacientes foram incluídos para a segunda fase de triagem que envolveu a pesquisa em prontuários médicos. Trinta e três deles foram excluídos porque tinham doença renal orgânica, injúria renal do tipo pré-renal ou choque circulatório. Um deles foi excluído porque o prontuário não foi encontrado. No total, foram incluídos 44 pacientes, cinco deles com dois períodos de internamento, dessa forma, 49 episódios de SHR foram incluídos no estudo.

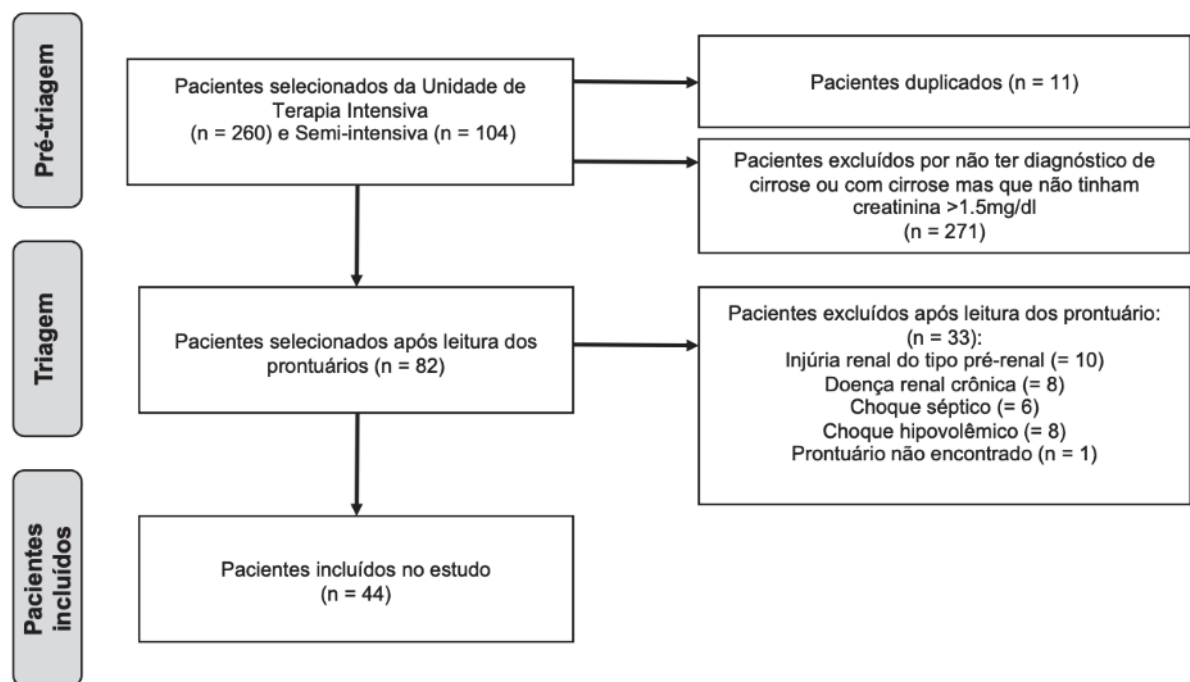


FIGURA 1: Pacientes selecionados para o estudo

### 4.1 Características clínicas

As características clínicas dos pacientes incluídos são apresentadas na Tabela 1. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (73%) com cirrose de etiologia alcoólica (43%). A SHR tipo 1 ocorreu em 78% dos casos. Quase metade dos pacientes (44%) apresentou fator de risco para SHR, sendo o mais frequente a HDA (20%) seguido de PBE em 18% deles. Dois pacientes apresentaram dois

fatores de risco (HDA + PBE). As complicações intra-hospitalares mais frequentes foram encefalopatia hepática (78%) seguida de infecção bacteriana (69%).

TABELA 1 – DADOS DEMOGRÁFICOS E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM SHR INTERNADOS NA UTI E CTSI

Variáveis	Resultados (%)*		
	Sobreviventes (n=15)	Não sobreviventes (n=34)	Geral (n=49)
Idade, anos	57 (10) <sup>a</sup>	55 (11) <sup>a</sup>	55 (11) <sup>a</sup>
Sexo masculino	11 (73)	25 (73)	36 (73)
Hipertensão arterial sistêmica	8 (53)	8 (23)	16 (33)
Diabetes mellitus	5 (33)	7 (21)	12 (25)
Doença cardiovascular	1 (7)	3 (9)	4 (8)
Tabagismo ativo	3 (20)	8 (23)	11 (22)
Alcoolismo ativo	2 (13)	7 (21)	9 (18)
Etiologia da cirrose			
Alcoólica	7 (47)	14 (41)	21 (43)
Vírus da hepatite C	2 (13)	6 (18)	8 (16)
Vírus da hepatite B	2 (13)	3 (9)	5 (11)
Esteato-hepatite não alcoólica	2 (13)	2 (6)	4 (8)
Auto-imune	1 (7)	2 (6)	3 (6)
Vírus da hepatite C + Alcoólica		2 (6)	2 (4)
Vírus da hepatite B + Alcoólica		1 (2)	1 (2)
Vírus da hepatite C + Carcinoma hepatocelular	1 (2)		1 (2)
Esquistossomose		1 (3)	1 (2)
Síndrome de Budd Chiari		1 (3)	1 (2)
Medicamentosa		1 (3)	1 (2)
Criptogênica		1 (3)	1 (2)
Tipo de SHR			
Tipo 1	10 (67)	28 (82)	38 (78)
Tipo 2	5 (33)	6 (18)	11 (23)
Precipitantes da SHR	5 (33)	17 (50)	22 (45)
Hemorragia digestiva alta	3 (20)	7 (21)	10 (20)
Peritonite bacteriana espontânea	2 (13)	7 (21)	9 (18)
Paracentese > 5L sem reposição de albumina	1 (7)	5 (15)	6 (12)
Complicações			
Hemodiálise	3 (20)	9 (26)	12 (25)
Ventilação mecânica	3 (20)	26 (76)	29 (59)
Encefalopatia hepática	6 (40)	30 (88)	36 (74)
Peritonite bacteriana espontânea	3 (20)	7 (21)	10 (20)
Hemorragia digestiva alta	3 (20)	14 (41)	17 (35)
Shunt portossistêmico intra-hepático transjugular		3 (9)	3 (6)
Infecção bacteriana	8 (53) <sup>b</sup>	26 (76) <sup>b</sup>	34 (69) <sup>b</sup>
Transfusão sanguínea	4 (27)	23 (68)	27 (55)
Transplante hepático	1 (7)	1 (3)	1 (2)
Tempo de internamento no hospital, dias	26 (19 - 41)	16 (10 - 22)	18 (11 - 27) <sup>c</sup>
Tempo de internamento na UTI <sup>d</sup>	11 (5 - 18)	7 (4 - 10)	10 (4 - 14) <sup>c</sup>
Tempo de internamento no CTSI <sup>e</sup>	9 (5 - 18)	12 (8 - 20)	7 (5 - 20) <sup>c</sup>
Tempo de internamento na UTI ou CTSI	9 (5 - 20)	12 (8 - 19)	11 (7 - 19) <sup>c</sup>

\*Arredondado para um dígito

<sup>a</sup> Resultado em média (DP)

(continua)

<sup>b</sup> Exceto peritonite bacteriana espontânea

<sup>c</sup> Resultado em mediana (IIQ)

<sup>d</sup> Mediana (IIQ) de 37 pacientes

<sup>e</sup> Mediana (IIQ) de 21 pacientes

Os dados laboratoriais dos pacientes estão tabulados no APÊNDICE A.

## 4.2 Escores de risco

Os escores de risco estão apresentados na TABELA 2. O MELD de acordo com o tipo de SHR foi de 26 para a SHR tipo 1 e 19 para a SHR tipo 2. Grande parte dos pacientes eram Child C na admissão (59%). Em alguns casos, o escore não pode ser calculado pela ausência de dados nos prontuários médicos ou resultados de exames necessários para o cálculo.

TABELA 2– ESCORE MELD, CHILD E APACHE II DE PACIENTES COM SHR INTERNADOS NA UTI OU CTSI (n=49)

Variáveis	Resultados (%) <sup>*</sup>		
	Sobreviventes (n=15)	Não sobreviventes (n=34)	Geral (n=49)
Escore MELD			
Admissão	20 (7) <sup>a</sup>	26 (8) <sup>a</sup>	25 (8) <sup>a</sup>
10 -19	6 (40)	5 (15)	11 (23)
20 -29	6 (40)	16 (47)	22 (45)
30 - 39	1 (7)	11 (32)	12 (25)
40		1 (3)	1 (2)
Não determinado na admissão	2 (13)	1 (3)	3 (6)
Desfecho	20 (6) <sup>a</sup>	33 (9) <sup>a</sup>	30 (9) <sup>a</sup>
Não determinado no desfecho	10 (67)	14 (41)	24 (49)
Escore APACHE II	15 (3) <sup>a</sup>	20 (6) <sup>a</sup>	18 (6) <sup>a</sup>
5 - 9	1 (7)	1 (3)	2 (4)
10 – 14	3 (20)	3 (9)	6 (12)
15 – 19	10 (67)	11 (32)	21 (43)
20 – 24			10 (20)
25 – 29		10 (29)	4 (8)
30 – 34		4 (12)	1 (2)
35		1 (3)	1 (2)
Escore não determinado	1 (7)	3(9)	4 (8)
Escore Child			
Admissão			
Child B	9 (60)	4 (12)	13 (26)
Child C	5 (33)	24 (71)	29 (59)
Não determinado na admissão	1 (7)	6 (18)	7 (14)
Desfecho			
Child B	9(60)	1 (3)	10 (20)
Child C	5 (33)	27	32 (65)
Não determinado no desfecho	1 (7)	6 (18)	7 (14)

<sup>\*</sup> Arredondado para um dígito

<sup>a</sup> Resultado em média (DP)

### 4.3 Desfechos

Trinta e quatro pacientes (69%) morreram. A TABELA 3 mostra os motivos do óbito. Dois pacientes receberam transplante hepático de doador cadavérico. Ambos precisaram fazer hemodiálise durante o internamento como tratamento para a SHR. Um deles (Child C, MELD 19) tinha cirrose causada por vírus da hepatite C, esperou pelo transplante por dois meses e morreu no dia seguinte da cirurgia. O outro paciente tinha cirrose alcoólica (Child B, MELD 20), recebeu o transplante hepático durante o internamento e a alta hospitalar aconteceu após um mês da cirurgia, não precisando mais de hemodiálise.

TABELA 3 – MOTIVO DE ÓBITO DE PACIENTES COM SHR INTERNADOS NA UTI OU CTSI (n=34)

Variáveis	Resultados (%) <sup>*</sup>
Motivos do óbito	
Falência múltipla de órgãos	11 (32)
Choque séptico	10 (29)
Choque hipovolêmico	9 (27)
Insuficiência respiratória aguda	1 (3)
Pós-operatório de TIPS	1 (3)
Pós-operatório de transplante hepático	1 (3)
Hemorragia cerebral intraparenquimatosa	1 (3)
Mortalidade associada com o tipo de SHR	
Tipo 1	28 (74)
Tipo 2	6 (56)

<sup>\*</sup> Arredondado para um dígito

### 4.4 SHR presumida

Em 21 pacientes (42,8%) a SHR foi presumida porque nem todos os critérios diagnósticos puderam ser atendidos. A mediana (IIQ) do tempo de permanência na UTI ou CTSI foi de 13 dias (9 - 20) para os pacientes com diagnóstico definido e de 10 dias (4 - 17) para aqueles com SHR presumida. Sessenta e sete por cento dos pacientes com diagnóstico definido foram a óbito versus 71% no segundo grupo. Com relação aos escores de prognóstico, no primeiro grupo a média (DP) do escore MELD foi de 25.2 (7) e o APACHE II foi 17.6 (6), onde 67,9% deles eram Child C na admissão. No segundo grupo o escore MELD foi de 23.5 (9) e o APACHE II de 19.5 (6), com 47,6% dos pacientes Child C na admissão. O custo com o tratamento com albumina ( $p=0,101$ ) ou custo total do internamento ( $p=0,249$ ) não mostraram diferença significativa.

#### 4.5 Recursos e custos

Os recursos abordados nesse estudo envolvem os recursos no tratamento dos pacientes com a suspeita de SHR. Foram eles: medicamentos, exames de imagem e de laboratoriais, hemodiálise, hemotransfusão e albumina. Os custos diretos médico - hospitalares do tratamento envolveram a soma desses recursos com a diária em UTI/CTSI.

A mediana do custo de cada recurso está na TABELA 4. A mediana (IIQ) do custo do internamento na UTI e CTSI foi de R\$ 31.609,19 (18.624,68 – 50.880,59).

Os custos do transplante hepático não foram incluídos.

TABELA 4 – CUSTOS DO TRATAMENTO DE CASOS DE SHR POR INTERNAMENTO EM UTI OU CTSI

Recursos	Mediana (IIQ) dos custos em reais (R\$) *		
	Sobreviventes (n=15) <sup>1</sup>	Não sobreviventes (n=34) <sup>2</sup>	Geral (n=49) <sup>3</sup>
Medicamentos	597,67 (177,15 – 1.106,19)	1.286,42 (862,90 -3.210,56)	999,18 (586,95 – 2.443,92)
Albumina	1.398,15 (914,18 -2.850,08)	2.151,00 (994,84 -3925,58)	1.935,90 (941,06 – 3.441,60)
Exames laboratoriais	1.278,78 (879,40 -2.257,47)	2.813,42 (2.069,74 – 5.521,47)	2.422,50 (1.278,78 – 4.371,45)
Exames de imagem	2.121,98 (3.69,57 – 2.471,75)	1.502,74 (377,71 – 2.602,09)	2.080,30 (369,60 – 2.534,78)
Transfusão sanguínea	994,79 (795,83 – 2.087,41)	2785,42 (1591,67 - 8094,30)	2.387,50 (1.193,75 – 6.675,06)
Hemodiálise	24.333,54 20.857,32 –24.333,54)	10.428,66 (6.952,44 -13.904,88)	12.166,77 (6.952,44 – 24.333,54)
<b>Custo do internamento em UTI e CTSI</b>	26.951,28 (12.477,80 – 36.463,47)	37.840,72 (20.774,19 – 51.969,90)	31.609,19 (18.624,68 – 50.880,59)
<b>Custo do tratamento por dia em UTI e CTSI</b>	2257,47 1.867,99 - 2658,72)	2.976,30 (2.421,39 - 3.514,29)	2.609,96 (2.118,89 - 3.368,91)

\* Custos baseados no ano de 2016

<sup>1</sup> Medianas de 14 pacientes que usaram albumina, 13 que fizeram exame de imagem, 4 que precisaram de transfusão sanguínea e 3 que precisaram de hemodiálise.

<sup>2</sup> Medianas de 23 pacientes que precisaram de transfusão sanguínea e 9 que precisaram de hemodiálise.

<sup>3</sup> Medianas de 48 pacientes que usaram albumina, 47 que fizeram exame de imagem, 27 que precisaram de transfusão sanguínea e 12 que precisaram de hemodiálise.

#### 4.5.1 Medicamentos

Todos os medicamentos utilizados pelos pacientes durante o internamento na UTI ou no CTSI foram considerados. Um total de 183 medicamentos diferentes foram utilizados (excluindo a albumina que será descrita em tópico a parte).

Com o auxílio do sistema informatizado do hospital (SIH), foi coletado o número de unidades (frascos/comprimidos/ampolas) de cada medicamento utilizado por período de tempo de internação de cada paciente. Esse número foi multiplicado pelo valor unitário de cada medicamento, repassado pela Unidade de Contabilidade e Custo do hospital. Desta forma, chegamos ao custo total dos medicamentos por paciente.

Os dez medicamentos com maior valor por unidade foram: basiliximab 20mg f/a (R\$ 6.169,52); daptomicina 500mg f/a (R\$ 237,99), terlipressina 1mg f/a (R\$ 232,59), anidulafungina 100mg f/a (R\$ 219,57), micafungina 100mg f/a (R\$ 184,07); tigeciclina 50mg f/a (R\$ 145,47), linezolida 600mg bolsa (R\$ 108,96), acetato de desmopressina 0,1mcg/ml (R\$ 91,53); propofol de 50ml e 100ml (R\$ 49,81e R\$ 90,53 respectivamente) e octreotida 0,1mg amp (R\$ 44,49).

Com relação ao custo dos vasopressores utilizados durante o período de internação na UTI ou CTSI, a mediana (IIQ) de custo foi de R\$106,86 (R\$51,58 – 195,29) para a noradrenalina, R\$578,42 (R\$578,42 -1.112,36) para a octreotida e de R\$1.628,11 (1.162,93 – 6.745,01) para a terlipressina. O custo da noradrenalina por unidade foi de R\$ 3,68, sendo utilizada não somente para tratamento da SHR como também para melhorar o quadro hemodinâmico do paciente.

Dividindo os pacientes pelo custo direto do tratamento total em UTI/CTSI, considerando os diferentes vasopressores utilizados, o custo médio (DP) foi R\$41.778,08 (33.275,89) para noradrenalina (n=26), R\$58.307,32(40.244,13) para noradrenalina e terlipressina (n=4), R\$38.695,71 (29.216,37) para noradrenalina e octreotida (n=12); R\$44.598,38 (19.925,78) para noradrenalina, terlipressina e octreotida (n=3), R\$24.837,88 (20.200,70) apenas com o uso de octreotida (n=2) e R\$15.152,14 (5.465,61) sem usar tais medicamentos (n=2). Em quatro dos sete pacientes que receberam terlipressina, seu custo representou cerca de 80% do custo total com medicamentos (excluindo o custo com albumina).

#### 4.5.2 Exames

Foram realizados 136 exames laboratoriais diferentes em todos os pacientes. O custo de cada um foi multiplicado pela quantidade de vezes que o exame foi realizado durante o período do internamento. Alguns exames eram compostos e o valor do exame dependeu do resultado positivo do primeiro exame da série, como culturas em geral que precisavam do isolamento das bactérias encontradas e antibiograma. Os três exames que mais agregaram valor na diária foram, hemograma, cultura de germes comuns e citologia de líquidos com mediana (IIQ) no valor respectivo de R\$306,00 (194,72 – 472,70), R\$257,44 (R\$171,63 – 445,56) e R\$183,59 (R\$183,59 – 367,17).

Quarenta e sete pacientes foram submetidos a algum tipo de exame de imagem. Foram realizados 27 exames diferentes: o de maior custo unitário foi a endoscopia digestiva alta com o valor de R\$2.075,78; o mais realizado foi o raio X de tórax, no total de 148 vezes durante o internamento na UTI/CTSI, com média (DP) de 3 (2) exames por paciente.

#### 4.5.3 Hemodiálise

Doze pacientes precisaram fazer hemodiálise durante o internamento na UTI ou CTSI. Cinquenta e oito sessões foram realizadas durante o estudo, sendo 43 delas do tipo hemodiálise convencional intermitente (HDI) e 8 do tipo hemodiálise de baixa eficiência (SLED). Em um paciente, que fez 5 sessões, o tipo de hemodiálise não foi encontrado em prontuário. A mediana (IIQ) de sessões realizadas por paciente foi 4 (2 – 7). A mediana (IIQ) de dias para início da hemodiálise após internamento na unidade crítica foi de 8 dias (3 – 18). Sobre o local de inserção do catéter de hemodiálise, 6 pacientes tiveram inserção em veia femoral, 5 em jugular e 1 em subclávia.

Foram várias as indicações para a hemodiálise, entre elas, uremia, hipercalemia, anúria, acidose, retirada de volume e rebaixamento do nível de consciência. Não foi possível separar os pacientes por indicação dada a variedade de justificativas por paciente e falta de mais detalhes em prontuário.

O valor por sessão de hemodiálise foi de R\$3.476,22 e representou o recurso de maior custo do internamento.

#### 4.5.4 Hemotransfusão

Vinte e sete pacientes precisaram de hemotransfusão. Divididos pelo tipo de hemocomponente, 10 deles precisaram de transfusão de plaquetas, 9 de crioprecipitado, 19 de plasma fresco e 22 de concentrado de hemáceas.

O valor por bolsa de plaquetas foi de R\$510,66 e R\$397,92 para os demais hemocomponentes.

#### 4.5.5 Albumina

A mediana (IIQ) de frascos utilizados de 50ml de albumina 20% por paciente foi de 18 (8 – 32). O custo por frasco com o equipo macrogotas (trocado a cada infusão) foi de R\$107,55.

#### 4.5.6 Componentes da diária em UTI/CTSI

A diária é composta por custos com pessoal, materiais, overhead e rateios somados aos custos com os recursos utilizados que foram estudados.

O custo com pessoal incluiu os salários e benefícios dos funcionários do Ministério da Educação (MEC) e Fundação da Universidade Federal do Paraná (FUNPAR), mais os salários e benefícios dos médicos, docentes e residentes.

Os custos com materiais incluíram o material médico-hospitalar, gases medicinais, materiais de cozinha, higiene e limpeza, manutenção, expediente e materiais diversos.

Os custos *overhead* foram usados com telefone, energia elétrica, água, esgoto e serviços terceirizados.

Os custos com rateios vieram de vários serviços envolvidos no atendimento indireto aos pacientes. Foram eles: diretoria, atividades administrativas, unidade de desenvolvimento de pessoas, centro de educação para a saúde, serviço de administração de pessoal, faturamento, segurança, telefonia, reprografia, informática, transporte, arquivo médico, serviço de apoio operacional à internação, insumos hospitalares, higiene, equipe de caldeira, serviço de nutrição e dietética, anestesiologia, engenharia clínica e manutenção hospitalar, confecção de roupas, lavanderia, processamento de materiais estéreis, farmácia hospitalar, controle de



infecção hospitalar, serviço social, residência médica, contabilidade e finanças, segurança do trabalho, contabilidade e custos, avaliação e acompanhamento dos recursos humanos, epidemiologia, serviço de protocolo, ouvidoria, seção de projetos, obras e reformas, chefia da unidade de urgência e emergência, equipe de vestiário e seção de nutrição enteral e lactário.

O custo dos recursos são um valor a parte da diária. Com base no ano de 2016 a diária na UTI geral foi de R\$1850,31, na UTI cirúrgica de R\$554,45, e no CTSI de R\$1347,03. Os custos detalhados dessas diárias e seus componentes estão no APÊNDICE C.

A média (DP) do custo direto mensal em UTI e CTSI com salários, suprimentos médico-hospitalares, gases medicinais, telefonia/energia/esgoto e rateios no ano base 2016 foi respectivamente R\$403.775,88 (125.920,32), R\$22.571,22 (9.908,78), R\$140,68 (98,53), R\$7.163,87 (5.234,44) e R\$242.398,58 (126.048,63). A média (DP) de custo direto por paciente-dia foi respectivamente de R\$836,38 (303,85), R\$58,85 (15,44), R\$0,36 (0,22); R\$18,04 (9,36), R\$574,65 (153,24).

A mediana (IIQ) do tempo de permanência no hospital (incluindo enfermaria foi de 18 dias (11 - 27), considerando somente internamento na UTI e no CTSI foi de 11 dias (7 - 19). Separando por unidade, considerando somente CTSI, onde internaram 37 pacientes, a mediana (IIQ) do tempo de internamento foi de 10 dias (5 - 20) e na UTI, onde internaram 21 pacientes, foi de 7 dias (4 - 14). Nove pacientes passaram o internamento somente na UTI, 28 somente no CTSI e 12 em ambas as unidades.

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo, demonstramos os recursos e custos diretos médico-hospitalares empregados no atendimento dos pacientes com suspeita de SHR, bem como suas características clínicas e a evolução da doença. A maioria dos pacientes era Child C na admissão (59%) e houve alta taxa de mortalidade (cerca de 70%). Infusão de albumina, hemotransfusão, hemodiálise e vasopressores foram os recursos que mais contribuíram para o custo da internação.

Existem poucos estudos sobre os custos dos pacientes com SHR e, inclusive, são raros mesmo aqueles sobre as características clínicas de pacientes brasileiros. Este é o primeiro estudo observacional que descreve os componentes do custo da SHR no Brasil e pode contribuir para se compreender o impacto econômico da doença na sociedade brasileira.

A SHR é uma complicação grave da cirrose em estágio terminal, causada por distúrbios na função circulatória e disfunção renal. Mesmo com o tratamento, as taxas de mortalidade em três meses permanecem altas na ausência de transplante hepático e representam uma carga econômica significativa para o sistema de saúde (ACEVEDO; CRAMP, 2017; FRANCOZ et al., 2019; JAMIL, 2017).

Nos Estados Unidos, um estudo retrospectivo mostrou taxa de mortalidade de 36.9% em 2.542 pacientes (JAMIL et al., 2019). Quase 70% dos nossos pacientes morreram, mas incluímos somente aqueles internados em UTI ou CTSI, portanto, clinicamente muito graves. Esses dados são consistentes com a metanálise de Weil e colaboradores, onde pacientes com cirrose tiveram taxa de mortalidade em UTI de 35 a 72% (WEIL et al., 2017). Nossos pacientes já foram internados em estado bastante grave, fato evidenciado pelos escores de prognóstico achados (59% dos pacientes eram Child C na admissão), o que justifica a pior evolução e vai ao encontro de resultados prévios em literatura que mostram a evolução desfavorável da doença.

O tratamento é baseado no uso de vasoconstritores e albumina (MATTOS; MATTOS; RIBEIRO, 2016). A infusão de albumina, medicamento de alto custo, impacta, substancialmente, a economia em relação aos custos diretos, e ao mesmo tempo, nos remete à importância da indicação precisa de seu uso. No entanto, não a utilizar, quando há indicação adequada para tal, pode ter consequências graves.

A paracentese de grande volume, sem reposição de albumina, ocorreu em 12% dos nossos pacientes e a ausência da reposição foi identificada como fator precipitante da SHR nestes pacientes, o que lhes provocou dor e sofrimento, possivelmente desnecessários naquela fase de sua vida e impossíveis de serem calculados. Além de tais conseqüências pessoais, os altos custos diretos para o sistema de saúde poderiam ter sido evitados.

Durante o intervalo de quatro anos da análise retrospectiva que fizemos somente 2 dos 44 pacientes incluídos em nosso estudo foram transplantados devido à SHR. Muitas situações podem ter gerado tão pequeno número de transplantes, desde as condições orgânicas precárias em que tais pacientes frequentemente se encontram; dificuldades para obtenção de órgão a ser transplantado; até as fases financeiras difíceis pelas quais o hospital universitário passou, com escassez de recursos físicos e humanos, impedindo que o procedimento ocorresse. É importante fornecer melhores intervenções para pacientes com SHR a fim de melhorar seus resultados clínicos enquanto aguardam o transplante hepático ou prevenir a necessidade de transplante, ou ambos, dada a escassez de órgãos doados (BEST et al., 2019).

O grave estado clínico em que os pacientes com SHR se encontram, impõem terapêuticas com alto custo. Segundo o *guideline* da EASL, tais pacientes são mais bem manejados em UTIs (EASL, 2010). CTSIs são adequados para pacientes graves, gravidade não tão intensa que requeira o internamento em UTI, porém, maior do que de pacientes internados em enfermaria. Permanecer no CTSI implica em menor custo do que na UTI apenas se o paciente permanecer menos tempo na unidade intermediária do que na UTI (CAPUZZO, 2007). Em nosso estudo, a mediana (IIQ) no tempo de permanência no CTSI foi de 10 dias (5 - 20), sendo superior aos 7 dias (4 -14) na UTI.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece atendimento integral e totalmente gratuito para toda a população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002), e em 2016 pagou cerca de R\$480,00 por dia em uma diária de UTI no CHC-PR (AUDITASUS, 2016). No entanto, nossos dados mostraram que os custos incorridos foram muito maiores (R\$2.609,96) do que os valores pagos pelo SUS, evidenciando os elevados custos envolvidos no tratamento da SHR e o consequente déficit financeiro.

Nos Estados Unidos, Jamil e colaboradores mostraram que 181 pacientes internados em UTI, tiveram mediana de custo de US\$78,770 por paciente no tempo de internação de 5,25 dias. Esse valor foi gasto com procedimentos de alto custo no hospital (transfusão sanguínea, ventilação mecânica, diálise, TIPS, paracentese e transplante hepático e renal combinados) onde mortalidade, tempo de internamento e diálise foram associados ao custo da SHR (JAMIL et al., 2019). Em nosso estudo, os custos diretos foram menores, porém com menor número de pacientes e sem considerar os custos com ventilação mecânica e transplante, que agregaram altos custos no estudo citado.

Na França, Levesque e colaboradores demonstraram que pacientes com cirrose admitidos na UTI e que precisaram de ventilação mecânica tiveram pior prognóstico, com taxa de mortalidade aproximada de 66% nos 246 pacientes avaliados (LEVESQUE et al., 2014). Da mesma forma, quase 60% dos nossos pacientes precisaram de ventilação mecânica, indicando a gravidade do quadro clínico e colaborando para a alta taxa de mortalidade.

Dos recursos mais usados durante a internação, encontramos o uso de hemodiálise, hemotransfusões, vasopressores e infusão de albumina. A disfunção renal consequente à SHR e a presença de complicações como, por exemplo, o sangramento digestivo, tornaram necessário o uso de tais recursos.

A indicação da diálise deve ser baseada não apenas no resultado de exames laboratoriais, mas também nas características clínicas do paciente. Não é recomendado indicar diálise para pacientes com SHR que não são candidatos a transplante ou que estão sofrendo falência de múltiplos órgãos (BELCHER, 2014). Vinte e cinco por cento dos nossos pacientes foram submetidos à hemodiálise e o custo com esse procedimento chegou a quase metade do custo total do internamento (38%). Infelizmente, não foi possível listar as causas de indicação de diálise no grupo examinado, em alguns casos devido à falta de informações em prontuários, e em outros pela presença de múltiplos fatores concomitantes.

No nosso estudo, 27 pacientes precisaram de transfusão sanguínea, quase metade deles (48%) em decorrência de HDA. A necessidade do uso de hemoderivados, recursos que são caros, mostra como complicações que ocorrem durante o internamento podem aumentar o custo direto final.

Os vasopressores também influenciam o custo total do internamento.

Um estudo brasileiro, com internações hipotéticas de cerca de oito dias no SUS, estimou os custos com taxa de depreciação, manutenção, salários, aquisição de equipamentos e medicamentos. Encontraram custos de Int\$7.437 com terlipressina e Int\$8.406 com noradrenalina, justificando que os custos com a noradrenalina foram mais elevados devido à necessidade de utilização de leito de UTI. Argumentaram que o tratamento da SHR com terlipressina deveria ser considerado para poupar o uso de tais leitos, devido ao problema universal que existe com sua ocupação. No estudo citado, foi possível evitar custos com tratamentos associados, infecções e HDA, entre outros (MATTOS; MATTOS; RIBEIRO, 2016).

Na Índia, Singh e colaboradores reportaram prospectivamente os custos exclusivos com vasoconstritores (Int\$364 com noradrenalina; Int\$1.291 com terlipressina) em 60 pacientes, durante 15 dias de tratamento (SINGH et al., 2012). Porém, seu estudo teve como objetivo principal a avaliação da efetividade e segurança do uso da noradrenalina, comparada à terlipressina. Como não estimaram os custos de internação em UTI, concluíram que o uso da noradrenalina era comparável ao da terlipressina e menos dispendioso.

No nosso estudo, cerca de 50% dos pacientes foram tratados somente com noradrenalina e apenas sete deles usaram terlipressina, medicamento de altíssimo custo hospitalar no nosso meio. Lembremos que em quatro dos pacientes que usaram terlipressina, seu custo representou cerca de 80% do custo total com medicamentos (excetuando-se a albumina), demonstrando quão impactante o custo desta droga é no cômputo final de despesas.

Diferentemente dos dois estudos citados, um hipotético e o outro prospectivo, como ocorre naturalmente em estudos retrospectivos, na nossa casuística não houve qualquer uniformidade nos tipos de vasopressores utilizados pelos pacientes, o que nos impediu de fazer análise de grupos mais aprofundada. No entanto, foi possível determinar que a média (DP) do custo do tratamento com noradrenalina foi de R\$41.778,08 (33.275,89), muito mais alta do que no estudo indiano, porém, no nosso estudo foram incluídos todos os gastos ocorridos nas internações em CTSI e UTI. É necessário ressaltar que tal medicamento não foi usado apenas para tratar a SHR, mas também para melhorar a condição hemodinâmica do paciente.

Um dos nossos objetivos foi pesquisar se o tratamento dos pacientes que tinham SHR presumida (sem todos os critérios de diagnóstico fechados) teria um custo maior com albumina do que aqueles com diagnóstico confirmado. O resultado não foi estatisticamente significativo ( $p=0,101$ ). Em 43% dos nossos casos o diagnóstico foi presumido, algo também descrito em 36% dos pacientes de Salerno e colaboradores (SALERNO et al., 2011). Eles também relataram semelhanças clínicas entre esses grupos e sugeriram que a SHR presumida poderia ser considerada verdadeira e tratada da mesma maneira.

A cirrose descompensada é um distúrbio complexo que afeta múltiplos sistemas (MANSOUR; MCPHERSON, 2018). O diagnóstico da SHR em pacientes com cirrose descompensada é complicado por uma série de outros fatores de confusão associados ao quadro clínico e à falta de dados prévios sobre o histórico do paciente, dessa forma, o diagnóstico se dá por exclusão de outras causas de injúria renal.

Os escores MELD e Child-Pugh são úteis para estimar a sobrevida e o prognóstico de pacientes com cirrose e SHR (ALESSANDRIA et al., 2005). De acordo com o escore MELD, a mortalidade em três meses em nosso estudo foi de 76% no SHR tipo 1 versus 27% no tipo 2, corroborando com os relatos da literatura (ALESSANDRIA et al., 2005). Além disso, 59,2% dos nossos pacientes eram Child C na admissão, com sobrevida de 45% em um ano, mostrando que mesmo com terapias com drogas vasoativas e albumina, a SHR ainda tem um prognóstico ruim. (LICATA et al., 2013).

No estudo de Jamil e colaboradores ( $n=2542$ ), o escore APACHE II ficou entre 15 - 19 em 36.3% dos pacientes e a taxa de mortalidade global foi de 36.9% (JAMIL et al., 2019). No nosso estudo, a média (DP) foi de 18 (6), levando a uma mortalidade prevista de 24%, não correspondendo à nossa realidade de quase 70%. O estudo que validou esse escore (KNAUS et al., 1985) não envolveu pacientes com doença hepática, dessa forma, é difícil prever o risco de óbito em pacientes com cirrose. O escore APACHE é um bom indicador de gravidade, mas pode não estimar com precisão a taxa de mortalidade, além disso, a média do APACHE II da amostra pode não repercutir o desfecho individual de cada paciente.

Recomenda-se que os escores de prognóstico sejam recalculados após 48-72 horas da admissão, para orientar a direção terapêutica (KOTHA; BERRY, 2018). O diagnóstico correto e a reversão rápida da SHR implicam em menores custos de

saúde pública, além de melhorar os resultados dos pacientes e diminuir a necessidade de diálise (JAMIL et al., 2017).

Mesmo com o tratamento, a SRH tem um prognóstico reservado (SALERNO et al., 2007). Poonja e colaboradores descobriram que apenas 11% dos pacientes não candidatos ao transplante hepático tinham cuidados paliativos definidos e muitos apresentavam sintomas que poderiam ter sido aliviados, especialmente a dor (POONJA et al., 2014). Nossa casuística não foi avaliada em relação a tal conduta, no entanto, entendemos que as famílias de pacientes com doença hepática terminal devem ser abordadas com antecedência em relação aos cuidados paliativos para a tomada de decisões (KOTHA; BERRY, 2018).

O emprego racional de recursos é fundamental para a gestão estratégica desta doença, pois a análise de custos e sua alocação podem conduzir a melhores decisões no setor da saúde, onde os recursos são insuficientes (SECOLI et al., 2005).

Tratando-se de avaliação retrospectiva de pequeno número de pacientes com uma doença rara e dados coletados em apenas um centro de estudo, há algumas limitações devido à falta de informações adequadas. Além disso, prontuários físicos podem ser ilegíveis e apresentar ausência de dados importantes, revelando um prontuário com evolução limitada do que de fato está acontecendo à beira do leito.

Pacientes com SHR permanecem com prognóstico muito desfavorável. Desta forma, o estudo de novas estratégias e ferramentas de diagnóstico pode facilitar o reconhecimento precoce da doença e induzir ao tratamento rápido, o que poderia colaborar para menores taxas de mortalidade. Ademais, firmar protocolos de tratamento dos fatores de risco da doença pode auxiliar na prevenção de episódios de SHR que poderão ser evitados. Também é necessário abordar, com antecedência, pacientes com cirrose descompensada e seus familiares a respeito dos cuidados paliativos para planejamento efetivo dos cuidados especiais e definição de condutas.

O tratamento da SHR demanda muitos recursos que implicam em alto custo para o hospital. Na nossa casuística, foram empregados todos os recursos terapêuticos disponíveis no hospital, que incluíram a hemodiálise, hemotransfusão, uso de medicamentos, exames laboratoriais e de imagem. No entanto, o tratamento precoce de pacientes com cirrose, melhor planejamento e reserva de recursos para

transplante hepático, bem como novas terapias de substituição renal, são ações que poderiam ter sido instituídas e que reduziriam o custo da doença em longo prazo.

Dessa forma, nossos resultados podem colaborar para o estudo de novas estratégias de tratamento que evitem o consumo desnecessário de recursos e proporcionem melhores resultados, com menor custo. Além disso, novas políticas de saúde podem contribuir para melhor alocação de recursos em áreas de tratamento e acompanhamento da cirrose a fim de melhorar o prognóstico desses pacientes.



## 6 CONCLUSÕES

- Os recursos empregados no atendimento de pacientes com SHR foram: exames laboratoriais, de imagem, medicamentos, incluindo albumina, transfusão sanguínea, hemodiálise e transplante hepático.
- A mediana (IIQ) de custos diretos médico-hospitalares com o atendimento de pacientes com SHR na UTI e CTSI foi de R\$ 31.609,19 (18.624,68 – 50.880,59).
- Destacamos cirrose alcoólica como a etiologia mais prevalente (43%). A SHR tipo I foi a mais encontrada (78%), 44% dos pacientes apresentaram fator de risco para SHR e 59% eram Child C na admissão, levando a uma alta taxa de mortalidade (69%), conforme mau prognóstico da doença.
- Pacientes com critérios de diagnóstico presumido para SHR não tiveram maiores custos no tratamento com albumina ou com o internamento total.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, K.; GONÇALVES, M. N.; LEONCINE, M. Os métodos de custeio: vantagens, desvantagens e sua aplicabilidade nos diversos tipos de organizações apresentadas pela literatura. **ConTexto**, v. 12, n. 22, p. 145–159, 2012.
- ACEVEDO, J. G.; CRAMP, M. E. **Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy**, 2017.
- ALBORNOZ, L.; MOTTA, A.; ALVAREZ, D.; ESTEVEZ, A.; BANDI, J. C.; MCCORMACK, L.; MATERA, J.; BONOFILIO, C.; CIARDULLO, M.; SANTIBAN, E. De; GIMENO, M. Nitric oxide synthase activity in the splanchnic vasculature of patients with cirrhosis : relationship with hemodynamic disturbances. **Journal of Hepatology**, v. 35, p. 452–456, 2001.
- ALESSANDRIA, C.; OZDOGAN, O.; GUEVARA, M.; JIMÉNEZ, W.; ARROYO, V.; RODÉS, J.; GINÈS, P. MELD Score and Clinical Type Predict Prognosis in Hepatorenal Syndrome: Relevance to Liver Transplantation. **Hepatology**, v. 41, n. 6, p. 1282–1289, 2005.
- ALEXOPOULOU, A.; AGIASOTELLI, D.; VASILIEVA, L. E.; DOURAKIS, S. P. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. **Annals of Gastroenterology**, v. 30, p. 486–497, 2017.
- AMICO, G. D.; GARCIA-TSAO, G.; PAGLIARO, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis : A systematic review of 118 studies. **Journal of Hepatology**, v. 44, p. 217–231, 2006.
- ANGELI, P.; GINES, P. Hepatorenal syndrome , MELD score and liver transplantation : An evolving issue with relevant implications for clinical practice. **Journal of Hepatology**, , v. 57, n. 5, p. 1135–1140, 2012.
- ANGELI, P.; WONG, F.; WATSON, H.; GIN, P. Hyponatremia in Cirrhosis: Results of a Patient Population Survey ` . **Hepatology**, v. 44, p. 1535–1542, 2006.
- ANTHES, E. Save Blood, Save Lives. **Nature**, v. 320, n. 7545, p. 24–26, 2015.
- ANTÔNIO, Á.; FERRAZ, B. Custo do Transplante Hepático no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 2, n. 3, p. 313–318, 2002.
- APPENRODT, B.; ZIELINSKI, J.; BRENSING, K. A.; SAUERBRUCH, T.; SCHEPKE, M. Degree of hepatic dysfunction and improvement of renal function predict survival in patients with HRS type I : a retrospective analysis. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 21, p. 1428–1432, 2009.
- ARROYO, V.; FERNANDEZ, J.; GINÈS, P. **Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome**, 2008.

ARROYO, V.; MOREAU, R.; JALAN, R.; GINÈS, P. Acute-on-chronic liver failure : A new syndrome that will re-classify cirrhosis. **Journal of Hepatology**, Barcelona, v. 62, n. 1, p. S131–S143, 2015.

ARVANITI, V.; AMICO, G. D.; FEDE, G.; MANOUSOU, P.; TSOCHATZIS, E.; PLEGUEZUELO, M.; BURROUGHS, A. K. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. **Gastroenterology**, v. 139, n. 4, p. 1246–1256, 2010.

AUDITASUS. **Custo médio de uma diária de UTI no SUS, por especialidade (uf)**. 2016. Disponível em: <[https://auditasus.com.br/internacoes-sus/custo/custo-medio-diaria-uti/custo-medio-diaria-uti-por-especialidade-hosp?uf=PR&ano=2016&mes=6&nomehosp=\(CNES:2384299\)HOSPITAL DE CLINICAS \(CURITIBA-PR\)>](https://auditasus.com.br/internacoes-sus/custo/custo-medio-diaria-uti/custo-medio-diaria-uti-por-especialidade-hosp?uf=PR&ano=2016&mes=6&nomehosp=(CNES:2384299)HOSPITAL DE CLINICAS (CURITIBA-PR)>). Acesso em: 26 mar. 2020.

AZEVEDO, V. F.; ROSSETTO, C. N.; LORENCETTI, P. G.; TRAMONTIN, M. Y.; FORNAZARI, B.; ARAÚJO, D. V. Custos diretos e indiretos do tratamento de pacientes com espondilite anquilosante pelo sistema público de saúde brasileiro. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Curitiba, v. 56, n. 2, p. 131–137, 2015.

BAHIA SECRETARIA DA ADMINISTRAÇÃO. **Revisão do Valor referencial em Hemoterapia. PLANSEV**. 2° ed ed. Salvador.

BELCHER, J. M. Is There a Role for Dialysis in Patients with Hepatorenal Syndrome Who Are Not Liver Transplant Candidates ? **Seminars in Dialysis**, v. 27, n. 3, p. 288–291, 2014.

BERNARDI, M.; CARACENI, P.; NAVICKIS, R. J.; WILKES, M. M. Albumin Infusion in Patients Undergoing Large-Volume Paracentesis: A Meta-Analysis of Randomized Trials. **Hepatology**, v. 55, n. 4, p. 1172–1181, 2012.

BERRY, K.; LERRIGO, R.; LIOU, I. W.; IOANNOU, G. N. Association Between Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt and Survival in Patients With Cirrhosis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. 1, p. 118–123, 2016.

BERY, A.; CHHINA, R. S.; SAHOTA, H.; PURI, S.; SANDHU, J. S. Clinical Profile of Hepatorenal Syndrome : A Prospective Study. **Journal of Gastroenterology**, v. 2, n. 1, p. 38–45, 2012.

BEST, L. M.; FREEMAN, S. C.; SUTTON, A. J.; COOPER, N. J.; TNG, E.-L.; CSENAR, M.; HAWKINS, N.; PAVLOV, C. S.; DAVIDSON, B. R.; THORBURN, D.; MILNE, E. J.; TSOCHATZIS, E.; GURUSAMY, K. S. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis (Review). **Cochrane Library**, v. 9, 2019.

BIECKER, E. Gastrointestinal Bleeding in Cirrhotic Patients with Portal Hypertension. **ISRN Hepatology**, v. 2013, p. 1–20, 2013.

BIGGINS, S. W.; KIM, W. R. A. Y.; TERRAULT, N. A.; SAAB, S.; BALAN, V.;

SCHIANO, T.; BENSON, J.; THERNEAU, T.; KREMERS, W.; WIESNER, R.; KAMATH, P.; KLINTMALM, G. Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration Into MELD. **Gastroenterology**, v. 130, p. 1652–1660, 2006.

BLEIBEL, W.; AL-OSAIMI, A. M. S. Hepatic Encephalopathy. **The Saudi Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 5, p. 301–310, 2012.

BRASIL; MINISTERIO DA SAÚDE. **Avaliação Econômica em Saúde: Desafios para Gestão no Sistema Único de Saúde**. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao\\_economica\\_desafios\\_gestao\\_us.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_desafios_gestao_us.pdf). Acesso em 20/11/2020.

BUREAU, C.; THABUT, D.; OBERTI, F.; DHARANCY, S.; CARBONELL, N.; BOUVIER, A.; MATHURIN, P.; OTAL, P.; CABARROU, P.; PÉRON, J. M.; VINEL, J. P. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. **Gastroenterology**, v. 152, n. 1, p. 157–163, 2017.

BUTTERWORTH, R. F. Rifaximin and Minimal Hepatic Encephalopathy. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 116, p. 2010–2012, 2011.

CAMBRUZZI, D.; ZACARIAS, R. P.; ZACARIAS, R. P.; MACKENZIE, P.; ZACARIAS, R. P. Unidade de Esforço de Produção (UEP) como Método de Custeio : Implantação de Modelo em uma Indústria de Laticínios. **Associação Brasileira de Custos**, v. 4, n. 1, p. 101–123, 2009.

CAPLING, R. K.; BASTANI, B. The Clinical Course of Patients with Type 1 Hepatorenal Syndrome Maintained on Hemodialysis. **Renal Failure**, v. 26, n. 5, p. 563–568, 2004.

CAPUZZO, M. Costs of Intermediate Care and Intensive Care. **ICU**, v. 7, n. 2, p. 8–9, 2007.

CARVALHO, G. C. De; REGIS, C. D. A.; KALIL, J. R.; CERQUEIRA, L. A.; BARBOSA, D. S.; MOTTA, M. P.; NERY, S.; ALICE, M.; SOARES, P.; ZOLLINGER, C. C.; BITTENCOURT, P. L. Causes of renal failure in patients with decompensated cirrhosis and its impact in hospital mortality. **Annals of Hepatology**, v. 11, n. 1, p. 90–95, 2012.

CASTRO-E-SILVA JR, O.; SANKARANKUTTY, A. K.; OLIVEIRA, G. R.; PACHECO, E.; RAMALHO, F. S.; SASSO, K. D.; TOLENTINO, E.; MENTE, E. D.; FRANÇA, A. V. C.; MARTINELLI, A. L. Transplante de Fígado : Indicação e Sobrevida. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 17, n. Suplemento 3, p. 83–91, 2002.

CHAN, K. Economics and Global Health. In: **Understanding Global Health**. Lange, 2014

CHUNG, W. J. Management of portal hypertensive gastropathy and other bleeding. **Clinical and Molecular Hepatology**, v. 20, n. 1, p. 1–5, 2014.

COELHO, F. F.; PERINI, M. V.; KRUGER, J. A. P.; FONSECA, G. M.; ARAÚJO, R. L. C.; MAKDISSI, F. F.; LUPINACCI, R. M.; HERMAN, P. Tratamento da Hemorragia Digestiva Alta por Varizes Esofágicas: Conceitos Atuais. **ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 27, n. 2, p. 138–144, 2014.

COELHO, J.; WIEDERKEHR, M. L.; NETO, C. C. Z.; CAMPOS, M. G. Custo do transplante hepático no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 1, p. 53–57, 1991.

CRUZ, E. P. Principal motivo para a não doação de um órgão é a negativa familiar. 2019. Disponível em: <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2019-09/principal-motivo-para-nao-doacao-de-um-orgao-e-negativa-familiar>>. Acesso em 29/06/2019.

DASTA, J. F.; MCLAUGHLIN, T. P.; MODY, S. H.; PIECH, C. T. Daily cost of an intensive care unit day: The contribution of mechanical ventilation\*. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 6, 2005.

DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Protocolos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). **Transplante de Fígado (órgão de doador falecido)**, 2020. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0505020050/02/2020>>. Acesso em 15/05/2019.

DO, A.; EZAZ, G. Increase incidence and cost, but decreasing mortality in patients with hepatorenal syndrome: a study of the National Inpatient Sample 2005-2011. **AASLD LiverLearning®**, n. November, 2015.

EASL. Clinical Practice Guidelines EASL clinical practice guidelines on the management of ascites , spontaneous bacterial peritonitis , and hepatorenal syndrome in cirrhosis Clinical Practice Guidelines. **Journal of Hepatology**, 2010, p. 397–417.

EASL. EASL Clinical Practice Guidelines : Liver transplantation. In: **Journal of Hepatology**. European Association for the Study of the Liver, 2015.

EASL. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. March, p. 406–460, 2018.

ERBES, A. L. L. G.; UDLEY, F. R. J. D.; ENTILINI, P. A. G. Definition and Diagnostic Criteria of Refractory Ascites and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. **Hepatology**, v. 23, n. 1, p. 164–176, 1996.

FEALY, N.; BOLDWIN, I.; BOYLE, M. The Molecular Adsorbent Recirculating System ( MARS ® ) A therapy for the t r e a t m e n t o f liver failure ; review a n d case study. **Australlan Critical Care**, v. 18, n. 3, p. 96–102, 1998.

FERENCI, P.; LOCKWOOD, A.; MULLEN, K.; TARTER, R.; WEISSENBORN, K.; BLEI, A. T. Hepatic Encephalopathy—Definition, Nomenclature, Diagnosis, and

Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. **Hepatology**, v. 35, n. 3, p. 716–721, 1998.

FERNANDEZ, J.; ARROYO, V. Novel Definition of Hepatorenal Syndrome: Clinical Consequences. **Ascites, Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome: Progress in Treatment**. v. 28, p. 122–129.

IORE, M.; MARAOLO, A. E.; LEONE, S.; GENTILE, I.; CUOMO, A.; SCHIAVONE, V.; BIMONTE, S.; PACE, M. C.; CASCELLA, M. Spontaneous peritonitis in critically ill cirrhotic patients: A diagnostic algorithm for clinicians and future perspectives. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 13, p. 1409–1414, 2017.

FRANCOZ, C.; KAHN, J. A.; GENYK, Y. S.; NADIM, M. K. Hepatorenal Syndrome. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n. 5, p. 1–8, 2019.

FRERICHS, T. **Tratado Práctico de las Enfermedades del Hígado, de los Vasos Hepáticos y de las Vías Biliares**. Madrid: Extranjera y Nacional, científica y Literaria, 1877.

GENZINI, T.; TORRICELLI, F. C. M. Hepatorenal syndrome : an update. **São Paulo Medical Journal**, v. 125, n. 1, p. 50–56, 2007.

GIANNINI, E. G.; TESTA, R.; SAVARINO, V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. **The Canadian Medical Association Journal**, v. 172, n. 3, p. 367–379, 2005.

GINÈS, A.; ESCORSELL, A.; GINÈS, P.; SALÓ, J.; JIMÉNEZ, W.; INGLADA, L.; NAVASA, M.; CLÀRIA, J.; RIMOLA, A.; ARROYO, V.; RODÉS, J. Incidence , Predictive Factors , and Prognosis of the Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis With Ascites. **Gastroenterology**, v. 105, n. 1, p. 229–236, 1993.

GINES, P.; SCHRIER, R. W. Renal Failure in Cirrhosis. **The New England journal of medicine**, v. 361, n. 13, p. 1279–1290, 2009.

GONWA TA, MORRIS CA, GOLDSTEIN RM, HUSBERG BS, K. G. Long-Term Survival and Renal Function Following Liver Transplantation in Patients with and without Hepatorenal Syndrome- Experience in 300 patients..pdf. **Transplantation**, v. 51, p. 428–430, 1991.

GUEVARA M, CÁRDENAS A, URIZ J, G. P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. Blackwell, 2005. p. 260–270.

GUEVARA, M.; GINÈS, P.; BANDI, J. C.; GILABERT, R.; SORT, P.; JIMÉNEZ, W.; GARCIA-PAGAN, J. C.; BOSCH, J.; ARROYO, V.; RODÉS, J. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Hepatorenal Syndrome : Effects on Renal Function and Vasoactive Systems. **Hepatology**, v. 28, p. 416–422, 1998.

GUIMARÃES, H. P.; BARBOSA, L. M.; LARANJEIRA, L. N.; AVEZUM, Á. Estudos de farmacoeconomia e análises econômicas : conceitos básicos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 265–268, 2007.

HENRIQUES, C.; PESSANHA, M. Consulta Pública nº 99, de 11 de novembro de 2003. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2003.

HIREMATH, S. B.; SRINIVAS, L. D. Survival benefits of terlipressin and non-responder state in hepatorenal syndrome: A meta-analysis. **Indian Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 54–61, 2013.

HSIAO, J.; LIMA, A. F. C. Custo direto da hemodiálise em unidade de terapia intensiva adulto. **Cogitare enferm**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 1–9, 2015.

IWATSUKI, S.; POPOVTZER, M. M.; L, C. J.; MAKOTO, I.; PUTMAN, C.; KATZ, F. H.; STARZL, T. E. Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 289, n. 22, p. 1155–115, 1973.

JACOBS, P.; EDBROOKE, D.; HIBBERT, C.; FASSBENDER, K.; CORCORAN, M. Descriptive patient data as an explanation for the variation in average daily costs in intensive care. **Anaesthesia**, v. 56, n. 7, p. 643–647, 2001.

JALAN, R.; FERNANDEZ, J.; WIEST, R.; SCHNABL, B.; MOREAU, R.; ANGELI, P.; STADLBAUER, V.; GUSTOT, T.; BERNARDI, M.; CANTON, R.; ALBILLOS, A.; LAMMERT, F.; WILMER, A.; MOOKERJEE, R.; VILA, J.; GARCIA-MARTINEZ, R.; WENDON, J.; SUCH, J.; CORDOBA, J.; SANYAL, A.; GARCIA-TSAO, G.; ARROYO, V.; BURROUGHS, A.; GINÈS, P. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. **Journal of Hepatology**, v. 60, n. 6, p. 1310–1324, 2014.

JAMIL, K. The Clinical and Economic Toll Associated with Hepatorenal Syndrome from a Hospital Perspective in the United States: 2009-2015. **AASLD Liver Learning®**, n. October, 2017.

JAMIL, K.; HUANG, X.; LOVELACE, B.; LODAYA, K.; HAYASHIDA, D.; WAN, G. The Clinical and Economic Toll Associated with Hepatorenal Syndrome From a Hospital Perspective in the United States: 2009-2015. **The AASLD Liver Meeting**, 2017.

JAMIL, K.; HUANG, X.; LOVELACE, B.; PHAM, A. T.; LODAYA, K.; WAN, G.; GROUP, F. The burden of illness of hepatorenal syndrome ( HRS ) in the United States : a retrospective analysis of electronic health records. **Journal of Medical Economics**, v. 0, n. 0, p. 1–9, 2019.

KAVISH, P. R.; MALCOLM SYDNOR, J., S. A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. **Clinical Liver Disease**, v. 18, n. 4, p. 853–876, 2015.

KERNICK, D. An introduction to the basic principles of health economics for those involved in the development and delivery of headache care. **Cephalalgia**, v. 25, p. 709–714, 2005.

KERNICK, D. P. Introduction to health economics for the medical practitioner.



**Postgraduate Medical Journal**, v. 79, p. 147–150, 2003.

KNAUS, W. A.; DRAPER, E. A.; WAGNER, D. P.; ZIMMERMAN, J. E. APACHE II : a severity of disease classification system. **Critical Care Medicine**, v. 13, n. 10, 1985.

KOBASHI-MARGÁIN, R.; GAVILANES-ESPINAR, J. G.; GUTÍERREZ-GROBE, Y.; GUTIÉRREZ-JIMÉNEZ, Á. A.; CHÁVEZ-TAPIA, N.; PONCIANO-RODRÍGUEZ, G.; URIBE, M.; SÁNCHEZ, N. M. Albumin Dialysis with Molecular Adsorbent Recirculating System MARS) for the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Liver Failure. **Annals of Hepatology**, v. 10, n. 2, p. 70–76, 2011.

KOTHA, S.; BERRY, P. End-stage liver disease: critical care escalation or palliative care. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 79, n. 11, p. 2020, 2018.

KOWALSKI, S. C.; SJENZFELD, V.; FERRAZ, M. Utilização de Recursos e Custos em Osteoporose. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 47, n. 4, p. 352–357, 2001.

LEE, F.; COLOMBATO, L. A.; GROSZMA, J. The Role of Nitric Oxide in the Vascular Hyporesponsiveness to Methoxamine in Portal Hypertensive Rats. **Hepatology**, v. 16, n. 19, p. 1043–1048, 1992.

LEVESQUE, E.; SALIBA, F.; ICHAI, P.; SAMUEL, D.; MONDOR, A. H. H.; CHIRURGICALES, R.; BROUSSE, A. H. P.; HÉPATO-BILIAIRE, C. Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU. **Journal of Hepatology**, v. 60, n. 3, p. 570–578, 2014.

LICATA, A.; MAIDA, M.; BONACCORSO, A.; MACALUSO, F. S.; CAPPELLO, M.; CRAXÌ, A.; LICATA, A.; MAIDA, M.; BONACCORSO, A.; SAL, F.; CAPPELLO, M.; CRAXÌ, A.; LUIGI, P. Clinical course and prognostic factors of hepatorenal syndrome: a retrospective single-center cohort study. **World Journal of Hepatology**, v. 5, n. 12, p. 685–691, 2013.

LLACH, J.; GINÈS, P.; ARROYO, V.; RIMOLA, A.; TITÓ, L.; BADALAMENTI, S.; JIMÉNEZ, W.; GAYA, J.; RIVERA, F.; RODÉS, J. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. **Gastroenterology**, v. 94, n. 2, p. 482–487, 1988.

MANSOUR, D.; MCPHERSON, S. Management of decompensated cirrhosis. **Clinical Medicine**, v. 18, n. 2, p. s60–s65, 2018.

MARTÍN-LLAHÍ, M.; GUEVARA, M.; TORRE, A.; FAGUNDES, C.; RESTUCCIA, T.; GILABERT, R.; SOLÀ, E.; PEREIRA, G.; MARINELLI, M.; PAVESI, M.; FERNÁNDEZ, J.; RODÉS, J.; ARROYO, V.; GINÈS, P. Prognostic Importance of the Cause of Renal Failure in Patients With Cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 140, n. 2, p. 488–496.e4, 2011.

MATTOS, Â. Z. De; MATTOS, A. A. De; RIBEIRO, R. A. Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome : systematic review with



meta-analysis and full economic evaluation. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 28, p. 345–351, 2016.

MEDINA, P.; SEGARRA, G.; LLUCH, P.; RODRIGO, M.; OLMO, J. A.; SERRA, M. A. Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 41, p. 55–59, 2004.

MELO, A. P. S.; FRANÇA, E. B.; MALTA, D. C.; GARCIA, L. P.; MOONEY, M.; NAGHAVI, M. Mortalidade por cirrose , câncer hepático e transtornos devidos ao uso de álcool : Carga Global de Doenças no Brasil , 1990 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 1, p. 61–74, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2012. Doação de Órgãos: transplantes, lista de espera e como ser doador. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-orgaos#sistema-nacional-transplantes>>. Acesso em 10/05/2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Dados Gerais sobre o SUS. In: **O Sistema Público de Saúde Brasileiro**, 2012. p. 1–44. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema\\_saude.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_saude.pdf). Acesso em 10/05/2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica**. 2014, p. 1 - 131.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Mortalidade Geral. **Portal da Saúde SUS**, 2019. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10br.def>>. Acesso em 23/05/2020.

MITCHELL, J. A.; KOHLHAAS, K. L.; SORRENTINO, R.; WARNER, D.; VANE, J. R. Induction by endotoxin of nitric oxide synthase in the rat mesentery : lack of effect on action of vasoconstrictors. **British Journal of Pharmacology**, v. 109, p. 265–270, 1993.

MITZNER, S. R.; STANGE, J.; KLAMMT, S.; RULER, T.; ER, C. M.; BADER, B. D.; BERGER, E. D.; LAUCHAR, W.; PESZYNSKZ, P.; FREYTAG, J.; HICKSTEIN, H.; LOOCK, J.; LO, J.; KORTEN, G. Improvement of Hepatorenal Syndrome With Extracorporeal Albumin Dialysis MARS : Results of a Prospective , Randomized , Controlled Clinical Trial. **Liver Transplantation**, , v. 6, n. 3, p. 277–286, 2000.

MORAES, E.; CAMPOS, G. M.; FIGLIE, N. B.; LARANJEIRA, R. R.; FERRAZ, M. B. Conceitos introdutórios de economia da saúde e o impacto social do abuso de álcool. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. 55 11, p. 321–325, 2006.

MUNOZ, S. J. The Hepatorenal Syndrome. **The Medical Clinics of North America**, v. 92, p. 813–837, 2008.

MYERS, R. P.; LEE, S. S. Cirrhotic Cardiomyopathy and Liver Transplantation. **Liver Transplantation**, v. 6, n. 4, p. 44–52, 2000.

NADER, L. A. **Impacto das Doenças Hepáticas nas Internações Hospitalares e**

**na Mortalidade do Sistema Único de Saúde do Brasil no Período de 2001 a Impacto das Doenças Hepáticas nas Internações Hospitalares e na Mortalidade do Sistema Único de Saúde do Brasil no Período. 2012.**

NADIM, M. K.; KELLUM, J. A.; DAVENPORT, A.; WONG, F.; DAVIS, C.; PANNU, N.; TOLWANI, A.; BELLOMO, R.; GENYK, Y. S.; WORKGROUP, A. Hepatorenal syndrome : the 8 th international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative ( ADQI ) Group. **Critical Care**, v. 16, n. 23, p. 1–17, 2012.

NAIR, S.; VERMA, S.; THULUVATH, P. J. Pretransplant Renal Function Predicts Survival in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation. **Hepatology**, v. 35, p. 1179–1185, 1996.

NAVASA, M.; FEU, F.; GARCÍA-PAGAN, J. C.; JIMÉNEZ, W.; LIACH, J.; RIMOLA, A.; BOSCH, J.; RODÉS, J. Hemodynamic and Humoral changes after liver transplatation in patients with cirrhosis. **Hepatology**, v. 17, n. 3335–360, 1993.

NEMES, R.; POSTOLACHE, P. Upper Gastrointestinal Bleeding In Liver Cirrhosis Patients. **Archives of the Balkan Medical Union**, v. 50, n. 4, p. 543–547, 2015.

NG, C. K. F.; CHAN, M. H. M.; TAI, M. H. L.; LAM, C. W. K. Hepatorenal Syndrome. **The Clinical Biochemist Reviews**, v. 28, n. February, p. 11–17, 2007.

O'MAHONY, B.; NOONE, D.; TOLLEY, K. An Introduction to Key Concepts in Health Economics for Hemophilia Organizations. **World Federation of Hemophilia**, n. 11, p. 1–22, 2010.

OLÍMPIO, M. **Projeto de Lei nº 3176, de 2019**. 2019. Disponível em: <<https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/137006>>. Acesso em 19/01/2020.

OLIVEIRA, M. L.; SANTOS, L. M. P.; SILVA, E. N. Bases metodológicas para estudos de custos da doença no Brasil. **Revista de Nutrição**, v. 27, n. 5, p. 585–595, 2014.

OLLA, G. I. A. N. B. A. B.; OFFI, L. U. R.; AILLA, M. O. F.; RASSI, G. U. G.; IANNATTASIO, C. R. G.; ANCIA, G. I. M. Evidence of Functional and Structural Cardiac Abnormalities in Cirrhotic Patients With and Without Ascites. **Hepatology**, v. 26, p. 1131–1137, 1997.

PAN, H.; JENQ, C.; TSAI, M.; FAN, P.; CHANG, C.; CHANG, M.; TIAN, Y.; HUNG, C. Scoring systems for 6-month mortality in critically ill cirrhotic patients : a prospective analysis of chronic liver failure – sequential organ failure assessment score ( CLIF-SOFA ). **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, , v. 40, n. September, p. 1056–1065, 2014.

PANT, C.; JANI, B. S.; DESAI, M.; DESHPANDE, A.; PANDYA, P.; TAYLOR, R.; GILROY, R.; OLYAEE, M. Hepatorenal syndrome in hospitalized patients with chronic liver disease : results from the Nationwide Inpatient Sample 2002 – 2012. **Journal of investigative medicine**, v. 64, p. 33–38, 2016.

PEREIRA, J. Custos da Obesidade em Portugal: documento de trabalho 4/99. **Associação Portuguesa de Economia em Saúde**, 1999.

PERRONE, D.; LEVEY, S. Serum Creatinine as an Index of Renal Function : New Insights into Old Concepts. [s. l.], v. 38, n. 10, p. 1933–1953, 1992.

POFFO, M. R.; SAKAE, T. M.; MOTA, A.; SOUZA, A. R. De. Perfil epidemiológico e fatores prognósticos de mortalidade intra- hospitalar de pacientes cirróticos internados no Hospital Nossa Senhora da Conceição. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 38, n. 3, p. 78–85, 2009.

POONJA, Z.; BRISEBOIS, A.; ZANTEN, S. V. Van; TANDON, P.; MEEBERG, G.; KARVELLAS, C. J. Patients With Cirrhosis and Denied Liver Transplants Rarely Receive Adequate Palliative Care or Appropriate Management. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 4, p. 692–698, 2014.

PORTELA, M. P.; NERI, E. D. R.; FONTELES, M. M. F.; GARCIA, J. H. P. G.; FERNANDES, M. E. P. O Custo do Transplante Hepático em um Hospital Universitário do Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 3, p. 322–326, 2010.

RAHIMI, R. S.; ROCKEY, D. C. Hepatic encephalopathy : how to test and treat. **Current Opinion Gastroenterology**, v. 30, p. 265–271, 2014.

RAPOPORT, J.; TERES, D.; ZHAO, Y.; LEMESHOW, S. Length of Stay Data as a Guide to Hospital Economic Performance for ICU Patients. **Medical Care**, v. 41, n. 3, p. 386–397, 2003.

Registro Brasileiro de Transplantes. **Associação Brasileira de Transplante de órgãos**, , n. 3, p. 16, 2019.

RICE, J. B.; WHITE, A. G.; GALEBACH, P.; KORENBLAT, K. M.; LOVELACE, B.; WAN, G. J.; JAMIL, K.; RICE, J. B.; WHITE, A. G.; GALEBACH, P.; KORENBLAT, K. M.; LOVELACE, B.; WAN, G. J.; JAMIL, K. The burden of hepatorenal syndrome among commercially insured and Medicare patients in the United States Medicare patients in the United States. **Current Medical Research and Opinion**, v. 0, n. 0, p. 1–8, 2017.

RIMOLA, A.; GAVALER JS; RR, S.; S, E.-L.; E, S.; VAN, T. D. Effects of renal impairment on liver transplantation. **Gastroenterology**, v. 93, n. 1, p. 148–156, 1987.

RIMOLA, A.; GINS, P.; ARROYO, V.; CAMPS, J.; PREZ-AYUSO, R. M.; QUINTERO, E.; GAYA, J.; RIVERA, F.; RODS, J. Urinary Excretion of 6-keto-prostaglandin Fla , Thromboxane B 2 and Prostaglandin E 2 in Cirrhosis with Ascites Relationship to Functional Renal Failure ( Hepatorenal Syndrome ). **Journal of Hepatology**, v. 3, p. 111–117, 1986.

ROBERTO, P.; MELO, D. S.; MARIA, R.; GUTIERREZ, V.; PARA, E. Equipamentos para hemodiálise. **BNDES**, 2000, p.1-17.

ROCCO, J. R.; SOARES, M. Prognóstico do paciente cirrótico admitido na terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 22, n. 5, p. 11–18, 2010.

RODRÍGUEZ, S.; MOTTA, F. Da; NETO, G. B.; BRANDÃO, A. Evaluation and selection of candidates for liver transplantation : an economic perspective. **Arquivos de Gastroenterologia**, p. 1–8, 2020.

ROGNANT, N.; LEMOINE, S.; LYON, I.; LYON, F.-. Evaluation of renal function in patients with cirrhosis : Where are we now ? **World Journal of Hepatology**, v. 20, n. 10, p. 2533–2541, 2014.

SÁ DE LEMOS, C. A.; ROCHA, J. S.; ALMEIDA, S. F. Análise de Custo-Leito de UTI Hospitalar. **Anais do IV SINGEP**, p. 1–16, 2015.

SABA, S.; JANCZEWSKI, A. M.; BAKER, L. C.; SHUSTERMAN, V.; GURSOY, E. C.; FELDMAN, A. M.; SALAMA, G.; MCTIERNAN, C. F.; LONDON, B.; JANCZEWSKI, A. M.; BAKER, L. C.; GURSOY, E. C.; FELDMAN, A. M.; SALAMA, G.; MCTIERNAN, C. F.; LONDON, B. Atrial contractile dysfunction , fibrosis , and arrhythmias in a mouse model of cardiomyopathy secondary to cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$ . **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2, v. 15213, p. 1456–1467, 2005.

SALERNO, F. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome : a dose – response meta-analysis. **BMC Gastroenterology**, v. 15, n. 167, p. 1–11, 2015.

SALERNO, F.; CAZZANIGA, M.; MERLI, M.; SPINZI, G.; SAIBENI, S.; SALMI, A.; FAGIUOLI, S.; SPADACCINI, A.; TROTTA, E.; LAFFI, G.; KOCH, M.; RIGGIO, O.; BOCCIA, S.; FELDER, M.; BALZANI, S.; BRUNO, S.; ANGELI, P. Diagnosis , treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: A survey on daily medical practice. **Journal of Hepatology**, v. 55, n. 6, p. 1241–1248, 2011.

SALERNO, F.; GERBES, A.; GINE, P.; WONG, F. Diagnosis , prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. **Postgraduate Medical Journal**, v. 84, p. 662–671, 2008.

SALERNO, F.; GERBES, A.; GINÈS, P.; WONG, F.; ARROYO, V. Diagnosis, Prevention and Treatment of Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. **Gut**, v. 56, n. 9, p. 1310–1318, 2007.

SANKAR, K.; MOORE, C. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. **JAMA**, v. 317, n. 8, p. 2017, 2017.

SHELLING, J. R.; LINAS, S. L. Hepatorenal Syndrome. **Seminars in Nephrology**, v. 10, n. 6, p. 565–570, 1990.

SECOLI, S. R.; PADILHA, K. G.; LITVOC, J.; MAEDA, S. T. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 10, p. 287–296, 2005.

SHERLOCK, R.; HECKER, S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. **Lancet**, v. 2, p. 1121–1125, 1956.

SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela dos Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2019. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0305010131/02/2019>>. Acesso em: 12 fev. 2019.

SINGH, V.; GHOSH, S.; SINGH, B.; KUMAR, P.; SHARMA, N.; BHALLA, A.; SHARMA, A. K.; CHOUDHARY, N. S.; CHAWLA, Y.; NAIN, C. K. Noradrenaline vs . terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome : A randomized study. **Journal of Hepatology**, v. 56, n. 6, p. 1293–1298, 2012.

SMITH, A.; BAUMGARTNER, K.; BOSITIS, C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. **American Family Physician** , v. 100, n. 12, p. 759–770, 2019.

STANGE, J.; MITZNER, S. R.; RISLER, T.; ERLEY, C. M.; LAUCHART, W.; GOEHL, H.; KLAMMT, S.; PESZYNSKI, P.; FREYTAG, J.; HICKSTEIN, H.; LO, M.; LIEBE, S.; SCHARECK, W.; HOPT, U. T.; SCHMIDT, R. Molecular Adsorbent Recycling System ( MARS ): Clinical Results of a New Membrane-Based Blood Purification System for Bioartificial Liver Support. **Artificial Organs**, v. 23, n. 4, p. 319–330, 1999.

STOKES, E. A.; WORDSWORTH, S.; STAVES, J.; MUNDY, N.; SKELLY, J.; RADFORD, K.; STANWORTH, S. J. Accurate costs of blood transfusion: a microcosting of administering blood products in the United Kingdom National Health. **Transfusion Medicine**, v. 58, p. 846–853, 2018.

TAN, S. S.; INEVELD, B. M. Van; REDEKOP, W. K.; ROIJEN, L. H. Comparing Methodologies for the Allocation of Overhead and Capital Costs to Hospital Services. **Value in Health**, v. 12, n. 4, p. 530–535, 2009.

THORAT, A.; JENG, L. Management of renal dysfunction in liver cirrhosis patients: Role of pre-transplant hemodialysis and outcome after liver transplantation. **Seminars in Vascular Surgery**, v. 29, n. 4, p. 227–235, 2017.

TONER, R. W.; PIZZI, L.; LEAS, B.; BALLAS, S. K.; QUIGLEY, A.; GOLDFARB, N. I. Costs to Hospitals of Acquiring and Processing Blood in the US A Survey of Hospital-Based Blood Banks and Transfusion Services. **Appl Health Econ Health Policy**, v. 9, n. 1, p. 29–37, 2011.

TRANSFÜZYONUN, K.; ETKISI, E.; DENGELMEK, Y. Economic Impact of Blood Transfusions : Balancing Cost and Benefits. **The Eurasian Journal of Medicine**, v. 46, p. 47–49, 2014.

TRIPATHI, D.; STANLEY, A. J.; HAYES, P. C.; PATCH, D.; MILLSON, C.; MEHRZAD, H.; AUSTIN, A.; FERGUSON, J. W.; OLLIFF, S. P.; HUDSON, M.; CHRISTIE, J. M. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. **Gut**, p. 1–25, 2015.

UTAKO, P.; EMYOO, T.; ANOTHASINTAWEE, T.; YAMASHIKI, N.;

THAKKINSTIAN, A.; SOBHONSLIDSUK, A. Clinical Outcomes after Liver Transplantation for Hepatorenal Syndrome : A Systematic Review and Meta-Analysis. **Liver Transplantation**, v. 18, n. 10, p. 1237–1244, 2018.

VANNI, T.; LUZ, P. M.; RIBEIRO, R. A.; NOVAES, H. M.; POLANCZYK, C. A. Avaliação econômica em saúde : aplicações em doenças infecciosas Economic evaluation in health : applications in infectious diseases. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n. 12, p. 2543–2552, 2009.

VARMA, V.; MEHTA, N.; KUMARAN, V.; NUNDY, S. Indications and Contraindications for Liver Transplantation. **International Journal of Hepatology**, v. 2011, p. 1–9, 2011.

VICHINHESKI, K. A.; BENDLIN, L.; FERREIRA, R. R.; FERREIRA, J. P. Método de Custeio UEP - Unidade de Esforço de Produção : Estudo de Caso em uma Indústria Cerâmica do Planalto Norte Catarinense. **XXIV Congresso Brasileiro de Custos**, 2017.

VILSTRUP, H.; AMODIO, P.; BAJAJ, J.; CORDOBA, J.; FERENCI, P.; MULLEN, K. D.; WEISSENBORN, K.; WONG, P.; CONJEEVARAM, H. S.; PORAYKO, M.; MERRIMAN, R. B.; JANSEN, P. L. M. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease : 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. **Hepatology**, v. 60, n. 2, p. 715–735, 2014.

WADEI, H. M.; MAI, M. L.; AHSAN, N.; GONWA, T. A. Hepatorenal Syndrome : Pathophysiology and Management. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 1, p. 1066–1079, 2006.

WEIL, D.; LEVESQUE, E.; MCPHAIL, M.; CAVALLAZZI, R.; THEOCHARIDOU, E.; CHOLONGITAS, E.; GALBOIS, A.; PAN, H. C.; KARVELLAS, C. J.; SAUNEUF, B. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit : a meta - analysis. **Annals of Intensive Care**, v. 7, n. 33, p. 1–14, 2017.

WIJDICKS, F, M, E. Hepatic Encephalopathy. **The New England journal of medicine**, v. 375, p. 1660–1670, 2016.

WILCOX, M. E.; RUBENFELD, G. D. Is critical care ready for an economic surrogate endpoint ? **Critical Care**, v. 19, n. 248, p. 15–17, 2015.

## APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS

“Utilização de recursos e custos diretos no atendimento de pacientes com suspeita de síndrome hepatorenal atendidos em um hospital universitário de atendimento terciário”

Identificação (iniciais do paciente):

Registro HC:

Data de Nascimento:

Idade: \_\_\_\_\_ anos

Sexo: ( ) feminino ( ) masculino

Data de Internação no Hospital:

Data de Internação na unidade crítica: \_\_\_\_\_ ( ) UTI ( ) CTSI

Diagnóstico inicial no Internamento em unidade crítica:

Etiologia Cirrose Hepática:

- |                           |                       |                   |                    |
|---------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|
| ( ) HBV                   | ( ) HCV               | ( ) Alcoólica     | ( ) Medicamentos   |
| ( ) Cardíaca              | ( ) Autoimune:        | ( ) Vasculares:   | ( ) Metabólica:    |
|                           | ( ) Cirrose biliar 1º | ( ) Budd-Chiari   | ( ) Hemocromatose  |
|                           | ( ) CEP               | ( ) Venó-oclusiva | ( ) Doença de      |
|                           | ( ) HAI               | ( ) Pericardite   | Wilson             |
|                           |                       | constritiva       | ( ) Deficiência de |
|                           |                       |                   | alfa1 antitripsina |
| ( ) Criptogênica ( ) NASH |                       |                   |                    |

Comorbidades:

- |                                    |                       |
|------------------------------------|-----------------------|
| ( ) Hipertensão arterial sistêmica | ( ) Diabetes Mellitus |
| ( ) Doença Cardiovascular          | ( ) DPOC              |
| ( ) DSLP                           | ( ) DRC               |
| ( ) Hipotireoidismo                | ( ) Depressão         |
| ( ) Tabagismo                      | ( ) Etilismo          |
| ( ) Outras, quais? _____           |                       |



### Medicamentos de uso contínuo

Específicos para cirrose:

( ) Lactulose      ( ) Furosemida      ( ) Espironolactona      ( ) Propranolol  
( ) Norfloxacino

Medicamentos para as comorbidades associadas:

( ) Enalapril      ( ) Captopril      ( ) Carvedilol      ( ) Atenolol  
( ) Metoprolol      ( ) Losartana      ( ) Anlodipino      ( ) Varfarina  
( ) Sinvastatina      ( ) Atorvastatina      ( ) Amiodarona      ( ) Metformina  
( ) Glibenclamida      ( ) Insulina NPH      ( ) Insulina Regular      ( ) Gliclazida  
( ) Aspirina      ( ) Clopidogrel      ( ) Amitriptilina      ( ) Fluoxetina  
( ) Levotiroxina      ( ) Omeprazol      ( ) Clonazepan

Exames laboratoriais na admissão:

Hb: \_\_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_\_ Leucócitos: \_\_\_\_\_ Sódio: \_\_\_\_\_  
Potássio: \_\_\_\_\_ Uréia: \_\_\_\_\_ Creatinina: \_\_\_\_\_ AST: \_\_\_\_\_  
ALT: \_\_\_\_\_ TP: \_\_\_\_\_ Albumina: \_\_\_\_\_ FA: \_\_\_\_\_  
GGT: \_\_\_\_\_ Sódio urinário: \_\_\_\_\_ Lactato: \_\_\_\_\_ PCR: \_\_\_\_\_  
BT: \_\_\_\_\_ BD: \_\_\_\_\_ Glicemia: \_\_\_\_\_ Cálcio: \_\_\_\_\_

Sinais vitais nas primeiras 24 horas de admissão em unidade crítica:

Pressão sistólica \_\_\_\_\_ Pressão diastólica: \_\_\_\_\_  
(menor descrita): \_\_\_\_\_  
Pressão arterial média: \_\_\_\_\_ Temperatura: \_\_\_\_\_  
FC: \_\_\_\_\_ FR: \_\_\_\_\_  
FiO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ ECG se disponível: \_\_\_\_\_  
Volume infundido: \_\_\_\_\_ Diurese 24 horas: \_\_\_\_\_  
Evacuação: \_\_\_\_\_ Tipo de gasometria: ( ) Venosa  
Bic: \_\_\_\_\_ ( ) Arterial  
satO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ pH: \_\_\_\_\_  
pcO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ paO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_

Estimativa nutricional (avaliado pela nutrição), se disponível: \_\_\_\_\_

Tipo de SHR: Tipo 1 ( ) Tipo 2 ( )

Data do início do tratamento da SHR: \_\_\_\_\_

Causa predisponente da SHR: ( ) sim ( ) não Se sim, qual:  
( ) PBE ( ) HDA ( ) Paracentese volumosa >5L sem reposição albumina

Exames laboratoriais D1 do tratamento de SHR:



Hb: _____	Plaquetas: _____	Leucócitos: _____	Sódio: _____
Potássio: _____	Uréia: _____	Creatinina: _____	AST: _____
ALT: _____	TP: _____	Albumina: _____	FA: _____
GGT: _____	Sódio urinário: _____	Lactato: _____	PCR: _____
BT: _____	BD: _____	Glicemia: _____	Cálcio: _____

Exames laboratoriais D2 do tratamento de SHR:

Hb: _____	Plaquetas: _____	Leucócitos: _____	Sódio: _____
Potássio: _____	Uréia: _____	Creatinina: _____	AST: _____
ALT: _____	TP: _____	Albumina: _____	FA: _____
GGT: _____	Sódio urinário: _____	Lactato: _____	PCR: _____
BT: _____	BD: _____	Glicemia: _____	Cálcio: _____

Exames laboratoriais D3 do tratamento de SHR:

Hb: _____	Plaquetas: _____	Leucócitos: _____	Sódio: _____
Potássio: _____	Ureia: _____	Creatinina: _____	AST: _____
ALT: _____	TP: _____	Albumina: _____	FA: _____
GGT: _____	Sódio urinário: _____	Lactato: _____	PCR: _____
BT: _____	BD: _____	Glicemia: _____	Cálcio: _____

Escore MELD na admissão: \_\_\_\_\_ Escore MELD nadir: \_\_\_\_\_

Escore MELD desfecho: \_\_\_\_\_ Escore CHILD na admissão: \_\_\_\_\_

Escore CHILD desfecho: \_\_\_\_\_ APACHE II: \_\_\_\_\_

SOFA admissão (total): \_\_\_\_\_

Pontuação:

Cardiovascular: _____	Respiratório: _____	Renal: _____
Hepática: _____	Neurológico: _____	Hematológico: _____

Necessidade de IOT (intubação orotraqueal): ( ) sim ( ) não

Se sim, quanto tempo até IOT: \_\_\_\_\_ dias

Se sim, quanto tempo de IOT: \_\_\_\_\_ dias

Infecção durante a internação em unidade crítica: ( ) sim ( ) não

Se sim, qual sítio infeccioso: \_\_\_\_\_

Necessidade de droga vasoativa durante internamento em unidade crítica: ( ) sim ( ) não

Se sim, tempo para início da DVA: \_\_\_\_\_ dias

Se sim, tempo de necessidade da DVA: \_\_\_\_\_ dias

Tratamento medicamentoso para SHR:

( ) Albumina ( ) Terlipressina ( ) Noradrenalina

Nºtotal de frascos de albumina utilizados: \_\_\_\_\_

Demais medicamentos, exames e número de exames laboratoriais: (planilha Excel)

Necessidade de diálise: ☐ sim ☐ não

Qual indicação para diálise:

☐ Acidose ☐ Hipercalemia ☐ Uremia ☐ Volume  
☐ Nível de Consciência ☐ Dispnéia ☐ Anúria

Se diálise, tempo para início da diálise a partir do internamento na unidade crítica:  
 \_\_\_\_ dias

Número de sessões: \_\_\_\_

Tipo realizado: ☐ Hemodiálise ☐ Diálise Peritoneal

Complicações no cateter: \_\_\_\_\_

Número de cateteres utilizados: \_\_\_\_

Local da introdução: ☐ Femoral ☐ Jugular ☐ Subclávia

Exames laboratoriais ao início da diálise:

Hb: _____	Plaquetas: _____	Leucócitos: _____	Sódio: _____
Potássio: _____	Ureia: _____	Creatinina: _____	AST: _____
ALT: _____	TP: _____	Albumina: _____	FA: _____
GGT: _____	Sódio urinário: _____	Lactato: _____	PCR: _____
BT: _____	BD: _____	Glicemia: _____	Cálcio: _____

Presença de complicações da cirrose durante internamento em unidade crítica:

☐ sim ☐ não

Se sim, quais:

☐ Encefalopatia hepática (Graus III-IV)

☐ HDA (demonstrada na endoscopia digestiva alta ou anotada no registro médico da UTI)

☐ HDB

☐ PBE

Foi realizado algum procedimento invasivo? ☐ sim ☐ não

Se sim, qual:

☐ Paracentese

☐ Ligadura elástica Se sim, quantas: \_\_\_\_

☐ TIPS, devido: ☐ SHR ☐ HDA ☐ Ascite

Necessidade de hemotransfusão durante internamento na unidade crítica: ☐ sim

☐ não

Se sim, quantidade de:

Hemácias: \_\_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_\_ Plasma fresco: \_\_\_\_\_ Crioprecipitado: \_\_\_\_\_

Tempo de internamento em unidade crítica: \_\_\_\_\_ dias

Data: \_\_\_\_\_

Tempo de internamento no Hospital: \_\_\_\_\_ dias

Desfecho:

( ) Alta

( ) Transplante hepático

( ) Óbito

Motivo final do óbito: \_\_\_\_\_

Data do desfecho: \_\_\_\_\_

Exames laboratoriais desfecho (pré alta ou imediatamente anterior ao óbito):

Hb: _____	Plaquetas: _____	Leucócitos: _____	Sódio: _____
Potássio: _____	Ureia: _____	Creatinina: _____	AST: _____
ALT: _____	TP: _____	Albumina: _____	FA: _____
GGT: _____	Sódio urinário: _____	Lactato: _____	PCR: _____
BT: _____	BD: _____	Glicemia: _____	Cálcio: _____

## APÊNDICE B - RESULTADOS DOS EXAMES LABORATORIAIS DE ADMISSÃO E ALTA/ÓBITO NAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA OU SEMI-INTENSIVA

Exame laboratorial		Média ± DP
Hemoglobina (g/dl)	Admissão	10.16 ± 1,82
	Desfecho	8.38 ± 1.50
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )	Admissão	173.718 ± 240.856
	Desfecho	162.805 ± 231.547
Leucócitos (mil/mm <sup>3</sup> )	Admissão	16.029 ± 16.524
	Desfecho	14.687 ± 11.565
Sódio (mmol/L)	Admissão	132 ± 5.71
	Desfecho	136 ± 7.56
Potássio (mmol/L)	Admissão	5.0 ± 0.94
	Desfecho	4.8 ± 0,92
Cálcio (mg/dl)	Admissão	7.73 ± 0.86
	Desfecho	8.02 ± 1.05
Glicemia (mg/dl)	Admissão	104.3 ± 50.96
	Desfecho	112.95 ± 59.33
Uréia (mg/dl)	Admissão	111± 62
	Desfecho	121 ± 75
Creatinina (mg/dl)	Admissão	3.5 ± 3.43
	Desfecho	2.9 ± 1.88
AST (U/L)	Admissão	116 ± 121.65
	Desfecho	554 ± 1704
ALT(U/L)	Admissão	50 ± 47.26
	Desfecho	227 ± 653
BT (mg/dl)	Admissão	6.0 ± 7.41
	Desfecho	10.2 ± 10.67
BD (mg/dl)	Admissão	3.08 ± 5.08
	Desfecho	6.60 ± 7.23
Tempo de atividade de protrombina por sua Razão Normalizada Internacional (RNI)	Admissão	3.89 ± 11.94
	Desfecho	2.69 ± 1.21
Albumina (g/dl)	Admissão	2.29 ± 0.51
	Desfecho	2.85 ± 0.56
Fosfatase alcalina (U/L)	Admissão	124 ± 71
	Desfecho	95 ± 49
GGT (U/L)	Admissão	115 ± 94.78
	Desfecho	91 ± 78
Sódio urinário (mEq/L)*	Admissão	32.0 ± 4.0
	Desfecho	-
PCR (mg/L)	Admissão	7.0 ± 5.71
	Desfecho	7.91 ± 6.73
Lactato (mg/L)	Admissão	3.17 ± 1.97
	Desfecho	3.90 ± 4.99

\*ADMISSÃO: MÉDIA DE 2 PACIENTES. DESFECHO: EXAME NÃO REALIZADO

## APÊNCICE C – DIÁRIAS 2016

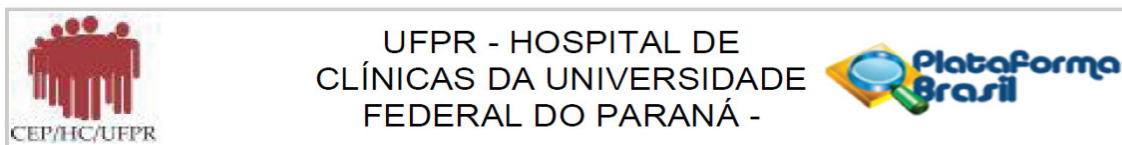
CUSTOS DIRETOS	UTI GERAL		UTI CIRÚRGICA		CTSI	
	Média mensal	DP	Média mensal	DP	Média mensal	DP
<b>Pessoal</b>						
Salários MEC	R\$243.073,01	R\$ 68.636,42	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$231.515,85	R\$45.602,23
Benefícios MEC	R\$ 20.159,82	R\$ 4.712,73	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 24.852,28	R\$ 4.311,17
Salários FUNPAR	R\$ 40.317,74	R\$ 5.683,19	R\$ 7.181,31	R\$ 1.981,55	R\$ 18.754,86	R\$ 2.637,63
Encargos Sociais FUNPAR	R\$ 11.158,90	R\$ 1.350,42	R\$ 2.026,31	R\$ 628,81	R\$ 5.196,20	R\$ 718,02
Benefícios FUNPAR	R\$ 5.103,83	R\$ 537,67	R\$ 495,41	R\$ 232,02	R\$ 1.650,53	R\$ 79,93
Salários Médicos MEC	R\$143.920,36	R\$ 34.538,83	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 6.917,95	R\$ 2.020,91
Benefícios Médicos MEC	R\$ 7.287,50	R\$ 961,70	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 465,08	R\$ 24,54
Docentes	R\$ 15.628,47	R\$ 4.979,42	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Residentes	R\$ 12.999,34	R\$ 752,92	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 18.550,06	R\$ 3.345,66
<b>Total salários</b>	<b>R\$499.648,96</b>	<b>R\$104.419,95</b>	<b>R\$ 9.703,04</b>	<b>R\$ 2.842,38</b>	<b>R\$307.902,81</b>	<b>R\$46.853,75</b>
<b>Materiais</b>						
Material Médico Hospitalar	R\$ 29.747,65	R\$ 8.669,98	R\$ 11.785,79	R\$ 2.404,85	R\$ 26.180,23	R\$ 5.844,59
Gases Medicinais	R\$ 228,70	R\$ 91,99	R\$ 65,66	R\$ 49,69	R\$ 127,69	R\$ 71,97
Material de Cozinha	R\$ 16,17	R\$ 8,35	R\$ 8,57	R\$ 6,64	R\$ 21,21	R\$ 11,16
Material de Higiene e Limpeza	R\$ 5.550,12	R\$ 1.012,45	R\$ 2.888,07	R\$ 810,33	R\$ 4.849,29	R\$ 843,52
Material de Manutenção/Obras	R\$ 1.019,48	R\$ 986,29	R\$ 57,35	R\$ 66,49	R\$ 673,15	R\$ 715,97
Material de Expediente	R\$ 409,16	R\$ 153,58	R\$ 223,77	R\$ 48,48	R\$ 430,94	R\$ 102,66
Materiais Diversos	R\$ 215,92	R\$ 225,46	R\$ 102,98	R\$ 38,91	R\$ 194,86	R\$ 97,85
<b>Total</b>	<b>R\$ 37.187,20</b>	<b>R\$ 8.882,17</b>	<b>R\$ 15.132,20</b>	<b>R\$ 2.510,70</b>	<b>R\$ 32.477,36</b>	<b>R\$ 5.831,97</b>
<b>CUSTOS OVERHEAD</b>						
Serviços de Terceiros	R\$ 5.131,30	R\$ 5.028,41	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 5.623,35	R\$ 5.633,55
Água/Esgoto (NP)	R\$ 1.585,82	R\$ 226,49	R\$ 1.094,54	R\$ 471,58	R\$ 1.589,31	R\$ 226,99
Energia Elétrica (NP)	R\$ 2.099,03	R\$ 462,99	R\$ 2.190,53	R\$ 468,16	R\$ 2.102,52	R\$ 461,26
Telefone	R\$ 39,56	R\$ 11,97	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 35,67	R\$ 19,38
<b>Total</b>	<b>R\$ 8.855,71</b>	<b>R\$ 5.239,82</b>	<b>R\$ 3.285,07</b>	<b>R\$ 856,94</b>	<b>R\$ 9.350,84</b>	<b>R\$ 5.851,23</b>
<b>RATEIOS RECEBIDOS</b>						(continua)

1101 - Diretoria	R\$ 12.154,79	R\$ 1.798,07	R\$ 1.199,95	R\$ 238,34	R\$ 8.863,67	R\$ 1.599,59
1102 - Ativ. Administrativas	R\$ 2.941,53	R\$ 1.144,80	R\$ 290,10	R\$ 125,93	R\$ 2.177,73	R\$ 925,12
1112 - Unidade de Desenvolvimento de Pessoas	R\$ 1.161,04	R\$ 297,85	R\$ 23,73	R\$ 5,07	R\$ 937,38	R\$ 283,17
1115 - Centro Educ. Pipa Encantada	R\$ 5.904,98	R\$ 441,67	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 7.381,23	R\$ 552,09
1104 - Serv. Administração de Pessoal	R\$ 2.283,60	R\$ 333,09	R\$ 48,83	R\$ 17,66	R\$ 1.834,38	R\$ 326,37
1106 - Serv. de Faturamento Internação	R\$ 3.414,16	R\$ 1.090,87	R\$ 954,47	R\$ 648,70	R\$ 3.256,45	R\$ 1.610,79
1210 - Serv. Seg. e Controle de Circulação	R\$ 4.540,39	R\$ 750,11	R\$ 4.620,16	R\$ 763,29	R\$ 9.971,30	R\$ 1.647,34
1211 - Seção de Telefonia	R\$ 469,25	R\$ 76,38	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 351,94	R\$ 57,28
1213 - Seção de Reprografia	R\$ 37,47	R\$ 35,71	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 7,09	R\$ 13,00
1215 - Serviço de Informática	R\$ 3.194,21	R\$ 925,08	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 3.194,21	R\$ 925,08
1220 - Serviço de Transporte	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 15,28	R\$ 28,10
1275 - Serviço de Arquivo Médico	R\$ 328,44	R\$ 342,38	R\$ 463,21	R\$ 69,55	R\$ 1.005,40	R\$ 259,98
1280 - Serv. de Apoio Operacional a Internação	R\$ 7.011,16	R\$ 6.544,05	R\$ 1.173,13	R\$ 668,10	R\$ 10.333,83	R\$ 1.229,10
1225 - Serv. Insumos Hospitalares	R\$ 35.774,18	R\$ 37.406,02	R\$ 23.055,62	R\$ 14.931,10	R\$ 50.837,46	R\$ 38.913,75
1230 - Serv. Higiene Hospitalar	R\$ 30.368,02	R\$ 13.574,89	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 43.574,86	R\$ 6.492,71
1235 - Equipe Caldeira	R\$ 12.543,15	R\$ 9.563,84	R\$ 1.243,58	R\$ 783,88	R\$ 4.471,67	R\$ 829,51
1240 - Serv. de Nutrição e Dietética/ SND	R\$ 7.021,01	R\$ 4.227,88	R\$ 7.532,79	R\$ 3.168,51	R\$ 27.563,39	R\$ 14.030,17
1373 - Seção Anestesiologia	R\$ 6.924,17	R\$ 5.957,06	R\$ 1.388,96	R\$ 2.799,82	R\$ 169,52	R\$ 505,07
1245 - Serv. Eng. Manut. Hospitalar	R\$ 5.985,03	R\$ 5.488,96	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 3.422,42	R\$ 2.828,59
1250 - Serv. Eng. Clínica	R\$ 13.855,10	R\$ 3.969,97	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 10.954,18	R\$ 3.075,98
1252 - Serv. Confecção de Roupas	R\$ 2.002,30	R\$ 715,98	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 4.537,24	R\$ 1.657,85
1255 - Serv. de Lavanderia	R\$ 18.377,73	R\$ 9.972,38	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 38.033,66	R\$ 10.620,14
1260 - Unidade de Processamento de Mater. Ester	R\$ 13.794,19	R\$ 3.728,87	R\$ 5.345,34	R\$ 1.577,69	R\$ 10.317,06	R\$ 1.915,04
1270 - Serv. Farmácia Hospitalar	R\$ 23.220,47	R\$ 7.441,43	R\$ 7.254,30	R\$ 2.288,33	R\$ 32.606,85	R\$ 23.712,79
1107 - Serv. Controle de Infecção Hospitalar	R\$ 6.107,28	R\$ 1.435,33	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 2.222,17	R\$ 522,25
1337 - Serviço Social	R\$ 11.748,70	R\$ 6.807,73	R\$ 2.465,38	R\$ 1.566,66	R\$ 11.551,92	R\$ 8.867,96
1335 - Residência Médica	R\$ 897,37	R\$ 439,46	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 897,37	R\$ 439,46
1339 - Equipe de Gases Medicinais	R\$ 13.316,19	R\$ 3.849,55	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 10.188,90	R\$ 2.945,49
1109 - Contabilidade e Finanças	R\$ 3.131,52	R\$ 445,34	R\$ 309,79	R\$ 61,85	R\$ 2.298,46	R\$ 486,43
1110 - SESMT	R\$ 458,14	R\$ 60,96	R\$ 9,63	R\$ 2,97	R\$ 367,94	R\$ 58,56

(continua)

1111 - Unidade de Contabilidade de Custos	R\$ 1.478,73	R\$ 166,61	R\$ 146,75	R\$ 30,16	R\$ 1.076,72	R\$ 138,04
1113 - Serv. Avaliação e Acompanhamento de RH	R\$ 1.564,60	R\$ 372,03	R\$ 34,91	R\$ 18,34	R\$ 1.243,13	R\$ 256,17
1116 - Serviço de Epidemiologia	R\$ 4.904,96	R\$ 1.285,25	R\$ 478,41	R\$ 112,02	R\$ 3.526,24	R\$ 692,29
1117 - Seção de Protocolo	R\$ 761,53	R\$ 144,71	R\$ 74,77	R\$ 15,84	R\$ 552,85	R\$ 104,14
1118 - Serviço de Ouvidoria	R\$ 548,61	R\$ 170,54	R\$ 53,46	R\$ 13,65	R\$ 403,40	R\$ 150,49
1119 - Seção Projetos Sup. de Obras e Reformas	R\$ 1.379,77	R\$ 259,54	R\$ 134,73	R\$ 22,79	R\$ 1.003,24	R\$ 203,18
1127 - Chefia da Unidade Urgência e Emergência	R\$ 15.995,03	R\$ 4.108,05	R\$ 15.995,03	R\$ 4.108,05	R\$ 15.995,03	R\$ 4.108,05
1214 - Equipe de Vestiário	R\$ 472,52	R\$ 59,09	R\$ 10,17	R\$ 3,82	R\$ 378,26	R\$ 49,50
1242 - Seção de Nutrição Enteral e Lactário	R\$ 27.733,56	R\$ 6.253,66	R\$ 3.812,83	R\$ 1.728,63	R\$ 17.747,04	R\$ 3.799,91
<b>Total rateios</b>	<b>R\$303.804,86</b>	<b>R\$ 37.855,39</b>	<b>R\$ 78.120,04</b>	<b>R\$16.142,58</b>	<b>R\$345.270,85</b>	<b>R\$61.325,34</b>
<b>Total custos diretos + overhead + rateios</b>	<b>R\$849.496,73</b>	<b>R\$122.918,55</b>	<b>R\$106.240,34</b>	<b>R\$16.368,45</b>	<b>R\$695.001,85</b>	<b>R\$92.149,03</b>
Pacientes-Dia	461	14	193	12	523	53
<b>Custo diária</b>	<b>R\$ 1.850,31</b>	<b>R\$ 307,26</b>	<b>R\$ 554,45</b>	<b>R\$ 114,25</b>	<b>R\$ 1.347,03</b>	<b>R\$ 258,29</b>

## ANEXO – TERMO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Utilização de Recursos e Custos no Atendimento de Pacientes com Síndrome Hepatorrenal Atendidos em um Hospital Universitário de Atendimento Terciário

**Pesquisador:** Sergio Candido Kowalski

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 85049818.3.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.581.879

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo de farmacoeconomia com vistas a dissertação de Mestrado em Medicina Interna UFPR do discente Dr. Sergio Candido Kowalski

#### Objetivo da Pesquisa:

O presente estudo tem como objetivo descrever os recursos e custos empregados no atendimento de pacientes com Síndrome Hepatorrenal (SHR) no CHC-UFPR.

Adicionalmente, o estudo pretende descrever as características clínicas e epidemiológicas, bem como o desfecho da amostra desses pacientes.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como benefício, o presente estudo trará dados epidemiológicos da SHR no Brasil, dados atualmente escassos na literatura atual. Além disso, fornecerá dados sobre os recursos médico-hospitalares disponíveis e custos do tratamento da SHR. A partir dos resultados, a utilização racional de recursos poderá ser empregada no CHC-UFPR.

Como riscos, o presente estudo garantirá o sigilo das informações nos prontuários. Sendo um estudo retrospectivo, não haverá intervenção.

O extravio de prontuários pode ocorrer sempre que sejam revisados para coleta de dados, no entanto, somente colaboradores do projeto serão destinados para essa atividade e os prontuários

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br





## UFPR - HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.581.879

não serão retirados do SAME, o que limita a possibilidade de ocorrência desse risco.

Para garantir o sigilo dos dados, os participantes serão identificados com códigos e os dados obtidos para a pesquisa serão armazenados em local seguro de acesso restrito, dessa forma, será evitada qualquer divulgação de informações pessoais, relacionadas à sua doença, tratamento ou hábitos de vida. A revisão de prontuários será realizada somente pelos pesquisadores envolvidos dentro do SAME, o que reduzirá a possibilidade de extravio.

Como a pesquisa será retrospectiva e a identificação dos pacientes será sigilosa, não haverá necessidade de TCLE.

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo relevante em farmacoeconomia na abordagem da síndrome hepatorenal, uma condição prevalente em cirróticos graves que demanda tratamento de alto custo.

### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todas as unidades envolvidas no projeto assinaram termo de concordância (unidade de custos, ULAC, Farmácia, CTSI)

### **Recomendações:**

aprovação

### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

recomenda-se aprovação

### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

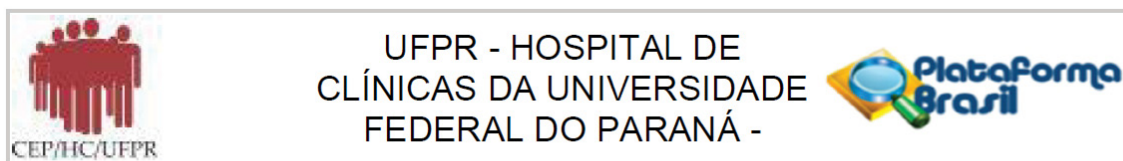
**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.581.879

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1089731.pdf	12/03/2018 15:33:53		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	12/03/2018 15:31:49	FRANCIELE ROBES	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	12/03/2018 14:29:28	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_CONCORDANCIA_UTI.pdf	09/03/2018 16:35:06	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_CONCORDANCIA_UNIDADE_DE_CONTABILIDADE_E_CUSTOS.pdf	09/03/2018 16:34:53	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_CONCORDANCIA_ULACIA.pdf	09/03/2018 16:34:41	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_CONCORDANCIA_FARMACIA.pdf	09/03/2018 16:34:26	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_CONCORDANCIA_CTSI.pdf	09/03/2018 16:33:36	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CHECK_LIST.pdf	09/03/2018 16:19:05	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	QUALIFICACAO_DOS_PESQUISADORES.pdf	09/03/2018 16:18:31	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_RESPONSABILIDADE.pdf	09/03/2018 16:18:11	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_COMPROMISSO_DOS_PESQUISADORES.pdf	09/03/2018 16:17:51	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_COMPROMISSO_DADOS_PROTUTUARIOS.pdf	09/03/2018 16:17:33	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_USO_ESPECIFICO_DOS_DADOS.pdf	09/03/2018 16:11:48	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_TORNAR_PUBLICO_OS_RESULTADOS.pdf	09/03/2018 16:11:27	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_CONFIDENCIALIDADE.pdf	09/03/2018 16:11:12	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_ORIENTADOR_DO_ALUNO.pdf	09/03/2018 16:10:53	FRANCIELE ROBES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO_DO_PESQUISADOR.pdf	09/03/2018 16:06:41	FRANCIELE ROBES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DISPENSA_TCLE.pdf	09/03/2018 16:06:02	FRANCIELE ROBES	Aceito
Orçamento	TERMO_AUSENCIA_DE_CUSTOS.pdf	09/03/2018 16:04:39	FRANCIELE ROBES	Aceito

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

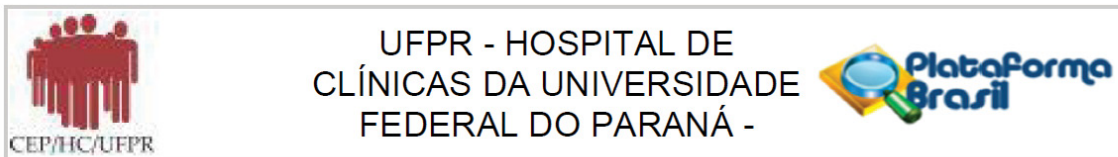
**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.581.879

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 05 de Abril de 2018

---

**Assinado por:**  
maria cristina sartor  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br